

Isatuksimabi yhdessä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa

FIMEA KEHITTÄÄ
ARVIOI JA INFORMOI
3/2020

Isatuksimabi yhdessä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa uusiutuneen multipppelin myelooman hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja
3/2020

Julkaisuajankohta syyskuu/2020
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Fimea 2020

Julkaisija
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA
Puh. vaihde: 029 522 3341
www.fimea.fi

Jakelutiedot
www.fimea.fi/tietoa_fimeasta/julkaisut
www.julkari.fi

ISBN 978-952-7299-10-4
ISSN-L 1799-7135
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

Käsikirjoittajat

Essi Wikman

Lääketaloustieteilijä, proviisori
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Piia Rannanheimo

Lääketaloustieteilijä, proviisori
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Klininen asiantuntija

Karri Penttilä

LT, sisätautien ja hematologian erikoislääkäri
Lääkevalmisteiden arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Sisällysluettelo

Tiivistelmä	5
Resumé	6
Abstract	7
Lyhenteet	8
1. Johdanto	9
2. Arvioitava lääkehoito ja vertailuhoidot	10
2.1. Isatuksimabi	10
2.1.1. Käyttöaihe	10
2.1.2. Vaikuttava aine ja vaikutusmekanismi	10
2.1.3. Annostus ja antotapa	10
2.2. Hoitovaihtoehdot ja hoitosuosituks	10
2.2.1. Hoitovaihtoehdot	10
2.2.2. Hoitosuosituks	11
3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus	12
3.1. Isatuksimabi-yhdistelmähoito	12
3.1.1. ICARIA-MM-tutkimus	12
3.2. IsaPd-hoidon vaikutus lopputuloksiin	14
3.2.1. Aika ennen taudin etenemistä (PFS)	15
3.2.2. Kokonaiselinaika (OS)	15
3.2.3. Hoitovaste	16
3.2.4. Elämänlaatu	16
3.2.5. Myöhemmät lääkehoidot	16
3.3. Alaryhmäanalyysit	16
3.4. Epäsuora vertailu	16
3.5. Turvallisuus	17
3.6. Meneillään olevat tutkimukset	19
3.7. Pohdinta	19
4. Kustannusvaikuttavuus	21
4.1. Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät	21
4.1.1. Mallin rakenne	22
4.1.2. Terveysvaikutusten mallintaminen ja hoidon kesto	23
4.1.3. Terveysteen liittyvä elämänlaatu	25
4.1.4. Kustannukset	26
4.2. Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset	27
4.2.1. Perusanalyysi A (3. hoitolinjasta eteenpäin)	27
4.2.2. Perusanalyysi B (4. hoitolinjasta eteenpäin)	27
4.2.3. Herkkyysanalyysit	28
4.3. Fimean kommentit	32
5. Budjettivaikutus	34
5.1. Myyntiluvan haltijan arvio potilasmäärästä	34
5.2. Hoidon kesto	36
5.3. Kustannukset	36
5.4. Myyntiluvan haltijan arvio budjettivaikutuksesta	36
5.5. Fimean arvio myyntiluvan haltijan budjettivaikutusanalyysistä	36
6. Lisänäytön kerääminen	38
7. Johtopäätökset	39

Lähteet.....	41
Liitteet.....	43

Tiivistelmä

Wikman E, Rannanheimo P. Isatuksimabi yhdessä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 3/2020. 52 s. ISBN 978-952-7299-10-4.

Avainsanat: isatuksimabi, multippeli myelooma

Isatuksimabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka on kehitetty kiinnittymään CD38-proteiiniin. Se on tarkoitettu yhdessä pomalidomidin ja deksametasonin (IsaPd) kanssa sellaisten relapsoitunutta ja refraktorista multippelia myeloomaa sairastavien potilaiden hoitoon, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa sisältäen lenalidomidia ja proteasomin estäjää. Tässä arvioinnissa IsaPd-yhdistelmähoitoa verrataan pomalidomidia ja deksametasonia (Pd) sisältävään hoitoon ja elotutsumabia, pomalidomidia ja deksametasonia (EPd) sisältävään hoitoon.

Tutkimusnäyttö IsaPd-yhdistelmähoidon vaikutuksista relapsoituneen tai refraktorisen taudin hoidossa potilailla, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa, perustuu pääasiassa yhteen satunnaistettuun, avoimeen faasi III tutkimukseen (ICARIA-MM). ICARIA-MM-tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan IsaPd- tai Pd-hoitoa. Tutkimukseen otettiin mukaan 307 potilasta.

ICARIA-MM-tutkimuksesta on raportoitu tuloksia noin 11,6 kuukauden seuranta-ajalta. IsaPd-hoitoa saaneiden potilaiden elinaika ennen taudin etenemistä (PFS) oli noin 5 kuukautta pidempi kuin Pd-hoitoa saaneiden (HR 0,6; 95 % LV 0,44–0,81). Elinaikaa (OS) koskevien tulosten osalta tutkimuksen seuranta on vielä kesken. 12 kuukauden kohdalla elossa oli IsaPd-ryhmässä 111 potilasta (72 %) ja Pd-ryhmässä 97 potilasta (63 %). IsaPd-hoidolla osoitettiin olevan suotuisa vaikutus hoitovasteeseen erityisesti erittäin hyvän osittainen vasteen (VGPR) osalta.

IsaPd-hoitoa ei ole verrattu satunnaistetussa tutkimuksessa EPd-hoitoon. Epäsuoraan vertailuun perustuvat arviot hoidon vaikutuksista ovat epätarkkoja, eikä niiden perusteella voida tehdä johtopäätöksiä IsaPd- ja EPd-hoidon suhteellisesta vaikuttavuudesta.

Isatuksimabin yleisin haittavaikutus on infuusioon liittyvä reaktio, jota ilmeni ICARIA-MM-tutkimuksessa 38 % potilaista. ICARIA-MM-tutkimuksen perusteella isatuksimabin lisääminen Pd-hoitoon lisää jonkin verran vaikeiden ja henkeä uhkaavien (3-4 asteen) sekä vakavien haittatapahtumien ilmaantumista.

IsaPd-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde Pd-hoitoon verrattuna on 287 000 €/QALY myyntiluvan mukaisessa populaatiossa. IsaPd-hoidosta aiheutuu noin 170 000 € lisäkustannus yhtä potilasta kohden verrattuna Pd-hoitoon. Lisäkustannukset muodostuvat lähes kokonaan lääkekustannuksista, joiden arvioinnissa ei ole huomioitu mahdollisia sairaala-alennuksia. Kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella IsaPd-hoidon käyttö ei ole perusteltua ilman merkittävän suurien alennuksien isatuksimabin hinnasta. Kustannusvaikuttavuusarvion mukaan jopa 60-80 % tai 80-100 % alennus olisi perusteltu, jos kustannusvaikuttavuuden kynnysarvona käytettäisiin 100 000 €/QALY tai 50 000 €/QALY. Tarvittavan alennuksen suuruus riippuu pomalidomidin mahdollisesta alennuksesta, joka on määritelty ehdollisen korvattavuuden taloudellisessa sopimuksessa.

Suomessa voisi myyntiluvan haltijan mukaan olla noin 85 potilasta, jotka soveltuisivat saamaan IsaPd-hoitoa vuosittain. Arvioon liittyy kuitenkin huomattavaa epävarmuutta.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

Resumé

Wikman E, Rannanheimo P. Isatuximab i kombination med pomalidomid och dexametason vid behandlingen av recidiverat multipelt myelom. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 3/2020. 52 s. ISBN 978-952-7299-10-4.

Nyckelord: isatuximab, multipelt myelom

Isatuximab är en monoklonal antikropp som utvecklats för att fästa vid CD38-protein. Den är tillsammans med pomalidomid och dexametason (IsaPd) avsedd för behandling av patienter med relapserat och refraktärt multipelt myelom som har fått minst två tidigare behandlingar med lenalidomid och proteasomhämmare. I denna bedömning jämförs IsaPd-kombinationsbehandling med behandling som innehåller pomalidomid och dexametason (Pd) samt med behandling som innehåller elotuzumab, pomalidomid och dexametason (EPd).

Forskningsbevisen för IsaPd-kombinationsbehandlingens effekter vid behandling av relapserad eller refraktär sjukdom hos patienter som fått minst två tidigare behandlingar grundar sig huvudsakligen på en enda randomiserad, öppen fas III-studie (ICARIA-MM). I ICARIA-MM-studien randomiserades patienterna (1:1) att få IsaPd- eller Pd-behandling. Studien omfattade 307 patienter.

Resultat från ICARIA-MM-studien har rapporterats under en uppföljningsperiod på ungefär 11,6 månader. Livstiden för patienter som fått IsaPd-behandling innan sjukdomen avancerat (PFS) var cirka 5 månader längre än för patienter som fått Pd-behandling (HR 0,6; 95 % LV 0,44–0,81). Då de gäller resultaten om livslängden (OS) pågår uppföljningen av studien fortsättningsvis. Vid 12 månader var 111 patienter i IsaPd-gruppen (72 %) och 97 patienter i Pd-gruppen (63 %) vid liv. IsaPd-behandlingen visade sig ha en gynnsam effekt på terapiresponsen, särskilt vad gäller mycket god partiell respons (VGPR).

I den randomiserade studien jämfördes IsaPd-behandling inte med EPd-behandling. Bedömningarna av behandlingens effekter som baserar sig på indirekt jämförelse är inexakta och utifrån dem kan det inte dras slutsatser om IsaPd- och EPd-behandlingens relativa effekt.

Den vanligaste biverkningen av Isatuximab är en reaktion i samband med infusion, som i ICARIA-MM-studien förekom hos 38 procent av patienterna. Enligt ICARIA-MM-studien ökar tillägget av isatuximab i Pd-behandlingen i viss mån förekomsten av svåra och livshotande (3–4 grader) samt allvarliga skadeverkningar.

IsaPd-behandlingens inkrementella kostnadseffektivitetskvot jämfört med Pd-behandlingen är 287 000 €/QALY på population som motsvarar indikationen enligt försäljningstillståndet. IsaPd-behandlingen orsakar en tilläggskostnad på ca 170 000 € per patient jämfört med Pd-behandling. Tilläggskostnaderna uppkommer nästan helt och hållet av läkemedelskostnader, i bedömningen av vilka eventuella sjukhusrabatter inte har uppmärksammats. Utifrån en analys av kostnadseffektiviteten är det inte motiverat att använda IsaPd-behandling utan betydande rabatter i priset på isatuximab. Enligt bedömningen av kostnadseffektiviteten är en rabatt på upp till 60–80 procent eller 80–100 procent motiverad, om tröskelvärdet för kostnadseffektiviteten skulle vara 100 000 €/QALY eller 50 000 €/QALY. Rabattens storlek kommer sig av pomalidomids rabatt som är definierad på konditional utbytbarhets ekonomiska kontrakt.

Enligt innehavaren av försäljningstillståndet kan det i Finland finnas cirka 85 patienter som kunde få IsaPd-behandling årligen. Bedömningen är emellertid förknippad med betydande osäkerhet.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

Abstract

Wikman E, Rannanheimo P. Isatuximab together with pomalidomide and dexamethasone in the treatment of relapsed multiple myeloma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 3/2020. 52 p. ISBN 978-952-7299-10-4.

Keywords: isatuximab, multiple myeloma

Isatuximab is a monoclonal antibody designed to bind to the CD38 protein. Isatuximab together with pomalidomide and dexamethasone (IsaPd) is intended to treat patients with relapsed and refractory multiple myeloma who have received at least two prior treatments that include lenalidomide and a proteasome inhibitor. This assessment compares IsaPd combination therapy with treatment with pomalidomide and dexamethasone (Pd) and treatment with elotuzumab, pomalidomide and dexamethasone (EPd).

Research evidence on the effect of the IsaPd combination therapy in the treatment of relapsed and refractory disease on patients who have received at least two prior treatments is mainly based on one randomized, open-label, phase III study (ICARIA-MM). In the ICARIA-MM study, the patients were randomized (1:1) to receive either IsaPd or Pd therapy. A total of 307 patients were enrolled in the study.

Results from the ICARIA-MM study have been reported from a follow-up period of approximately 11.6 months. The progression-free survival (PFS) of patients who received IsaPd therapy was approximately 5 months longer than of patients who received Pd therapy (HR 0.6; 95% CI 0.44–0.81). In terms of overall survival (OS) results, study monitoring is still ongoing. At month 12, 111 patients (72%) were alive in the IsaPd group and 97 (63%) patients in the Pd group. IsaPd therapy was demonstrated to have a beneficial effect on the therapeutic response and especially on achieving very good partial response (VGPR).

IsaPd therapy has not been compared to EPd therapy in a randomized study. Assessment of therapy effects based on indirect comparison are inaccurate and do not enable valid conclusions to be drawn on the relative effectiveness of IsaPd and EPd therapy.

The most common adverse effect of isatuximab is an infusion-related reaction, reported in 38% of the patients in the ICARIA-MM study. Based on the ICARIA-MM study, adding isatuximab to Pd therapy slightly increases the incidence of severe and life-threatening (grade 3–4) adverse events as well as severe adverse events.

Compared to Pd therapy, the incremental cost-effectiveness ratio of IsaPd therapy is €287,000/QALY in the patient population that corresponds to the authorized indication. IsaPd therapy results in an additional cost of approximately €170,000 per patient. The additional costs consist almost entirely of medication costs, and potential hospital discounts have not been taken into account. Based on the cost-effectiveness analysis, the use of IsaPd therapy is not justified without significant discounts on the price of isatuximab. According to the cost-effectiveness analysis, a discount of 60–80% or even 80–100% would be justified, if €100,000/QALY or €50,000/QALY was used as a threshold value, respectively. The size of the discount depends on the discount of pomalidomide, which is defined in the economic contract of conditional reimbursement.

According to the marketing authorisation holder, approximately 85 patients in Finland might be suitable for IsaPd therapy annually. The estimate is associated with considerable uncertainty.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

Lyhenteet

BIC	Bayesiläinen informaatiokriteeri
CR	täydellinen vaste (complete response)
Dara	daratumumabi-hoito
DaraPd	daratumumabia, pomalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito
DRd	daratumumabia, lenalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito
DVd	daratumumabia, bortetsomibia ja deksametasonia sisältävä hoito
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPd	elotutsumabia, pomalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito
HR	hasardisuhde
HRQoL	terveyteen liittyvä elämänlaatu (health-related quality of life)
IQR	kvartaaliväli (inter-quartile range)
IsaPd	isatuksimabia, pomalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito
ISS	International Staging System
i.v.	laskimonsisäinen (intravenosus)
KM	Kaplan-Meier-käyrä
KRd	karfilsomibia, lenalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito
LV	luottamusväli
NRd	iksatsomibia, lenalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito
ORR	objektiivisesti arvioitu vasteosuus (objective response rate)
OS	kokonaiselinaika (overall survival)
PanVd	panobinostaatti yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa
Pd	pomalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito
PFS	elinaika ennen taudin etenemistä (progression free survival)
PFS-Off-Tx	elinaika ennen taudin etenemistä, kun potilas ei saa lääkettä
PFS-On-Tx	elinaika ennen taudin etenemistä, kun potilas saa lääkettä
p.o.	suun kautta (per os)
PR	osittainen vaste (partial response)
QALY	laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
RDI	suunnitellun ja annetun lääkeannoksen suhde (relative dose intensity)
sCR	täydellinen vaste lisäehdoin (stringent complete response)
TTD	aika hoidon lopettamiseen (time to discontinuation)
Vd	bortetsomibi yhdessä deksametasonin kanssa
VGPR	erittäin hyvä osittainen vaste (very good partial response)

1. Johdanto

Multippeli myelooma on verisyöpä, jossa pahanlaatuiset plasmaselut alkavat lisääntyä luuytimessä. Taudille on ominaista lisääntynyt plasmaselujen määrä luuytimessä, hyperkalsemia, munuaisten vajaatoiminta, anemia tai osteolyttiset luustomuutokset (1).

Vuonna 2018 elossa oli 1 992 henkilöä, joilla oli todettu myelooma¹ (2). Samana vuonna uusia myeloomatapauksia todettiin 359 ja myeloomaan kuolleita raportoitiin 263. Yleisin taudin ilmaantuvuusikä oli 65–75 vuotta.

Myelooma on nykyhoidoin parantumaton sairaus, jossa mahdollista remissiovaihetta seuraa taudin uusiutuminen. Myelooman ainoa mahdollisesti parantava hoito on allogeeninen kantasolusiirto, mutta siihen soveltuu vain pieni osa potilaista (3). Myelooman hoidot ovat kehittyneet, ja nykyisin tautia voidaan hoitaa useita kertoja potilaskohtaisesti räätälöidyllä hoidolla ja näin pyrkiä pitämään tauti kontrollissa. Myelooman hoidossa tavoitellaan mahdollisimman pitkäkestoista elinaikaa ja hyvää elämänlaatua mahdollisimman vähin haitoin. Taudin ennusteen kannalta on tärkeää saavuttaa mahdollisimman hyvä hoitovaste (1). Saavutettu hoitovaste vaikuttaa sekä potilaan ennusteeseen että aikaan, joka kuluu seuraavaan hoitoon (3).

Isatuksimabi on uusi syöpälääke. Yhdessä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa se on tarkoitettu potilaille, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa sisältäen lenalidomidia sekä proteasomin estäjää. Tämän arvioinnin tavoitteena on selvittää isatuksimabi-pomalidomidi-deksametasoni-yhdistelmähoidon (IsaPd) hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia relapsoitunutta ja refraktorista multippelia myeloomaa sairastavien aikuispotilaiden hoidossa. Arviointiaiheen määrittely ja rajausta on esitelty **taulukossa 1**. Samasta aiheesta on käynnissä arviointeja myös muissa maissa (ks. **liite 1**).

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajausta.

Potilaat	Multippelia myeloomaa sairastavat potilaat, jotka ovat saaneet ainakin vähintään kaksi aiempaa hoitoa sisältäen lenalidomidia sekä proteasomin ^a estäjää Alaryhmät: - potilaat, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa (3+ linja) - potilaat, jotka ovat saaneet vähintään kolmea aiempaa hoitoa (4+ linja)
Arvioitava lääkehoito	Isatuksimabi yhdessä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa (IsaPd)
Vertailulääkehoito	Pomalidomidi yhdessä deksametasonin kanssa (Pd) Elotutsumabi yhdessä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa (EPd)
Tulosmuuttujat	Kokonaiselinaika (OS) Elinaika ennen taudin etenemistä (PFS) Aika ennen taudin etenemistä (TTP) Vasteosuus (response rate) Aika seuraavaan hoitoon Elämänlaatu Hoidon haittavaikutukset Kustannukset Kustannusvaikuttavuus (€/QALY, €/LYG)

^a Proteasomin estäjiä ovat bortetomibi, karfiltsomibi ja iksatsomibi

¹ ICD-10: C90 Myelooma ja muut plasmaselutaudit.

2. Arvioitava lääkehoito ja vertailuhoidot

2.1. Isatuksimabi

2.1.1. Käyttöaihe

Isatuksimabi on tarkoitettu yhdistelmänä pomalidomidin ja deksametasonin (IsaPd) kanssa sellaisten relapsoitunutta ja refraktorista multippelia myeloomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa, mukaan lukien lenalidomidia ja proteasomin estäjää² sisältänyttä hoitoa, ja joilla sairaus on edennyt viimeisimmän hoidon aikana (4).

2.1.2. Vaikuttava aine ja vaikutusmekanismi

Isatuksimabi on IgG1 monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu CD38-proteiiniin. Tätä CD38-proteiinia on muun muassa pahanlaatuisten myeloomasolujen pinnalla (4). Isatuksimabin vaikutusmekanismeja ovat vasta-aineriippuvainen soluvälitteinen sytotoksisuus ja fagosytoosi, suora apoptoosin induktio sekä CD38 ektoentsyymin inhibiitio (5).

2.1.3. Annostus ja antotapa

Isatuksimabia annetaan infuusiona laskimoon 10 mg/kg kerran viikossa ensimmäisen neljän viikon ajan ja sen jälkeen joka toinen viikko (4). Isatuksimabin ja sen kanssa annosteltavien pomalidomidin sekä deksametasonin suositeltu annostus on esitetty **taulukossa 2**.

Taulukko 2. Suositeltu IsaPd-yhdistelmähoidon annostelu (4, 6).

Syklin päivä ^a	Sykli 1				Syklit ≥2			
	1	8	15	22	1	8	15	22
Isatuksimabi (mg/kg) i.v.	10	10	10	10	10		10	
Pomalidomidi (mg) p.o.	4 mg päivinä 1–21				4 mg päivinä 1–21			
Deksametasoni (mg) p.o. tai i.v.	40/20 ^b	40/20 ^b	40/20 ^b	40/20 ^b	40/20 ^b	40/20 ^b	40/20 ^b	40/20 ^b

^a Sykli on 28 päivää. ^b Annostus <75-vuotiaille 40 mg ja ≥75-vuotiaille 20 mg.

Deksametasonin lisäksi potilaalle annetaan esilääkityksenä parasetamolia (p.o.), H₂-reseptorin salpaajaa (i.v. tai p.o.) tai protonipumpun estäjää (p.o.) sekä difenhydramiinia (p.o. tai i.v.) vähintään neljää ensimmäistä isatuksimabi-hoidon infuusiokertaa edeltävästi (4). Esilääkityksen tavoite on pienentää infuusioreaktioiden riskiä ja vaikeusastetta.

2.2. Hoitovaihtoehdot ja hoitosuositukset

2.2.1. Hoitovaihtoehdot

IsaPd on tarkoitettu käytettäväksi sellaisten potilaiden hoidossa, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa. Kyseessä on siis niin sanottu kolmannen tai myöhemmän linjan hoito.

Myös pomalidomidi, daratumumabi, elotutsumabi ja panobinostaatti ovat myyntiluvan mukaisen käyttöaiheen perusteella tarkoitettu käytettäväksi sellaisten potilaiden hoidossa, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa:

- Pomalidomidi yhdessä deksametasonin kanssa (Pd) on tarkoitettu sellaisten uusiutunutta ja hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, jotka ovat saaneet

² Proteasomin estäjiä ovat bortetsomibi, karfiltsomibi ja iksatsomibi.

vähintään kahta aiempaa hoitoa, mukaan lukien sekä lenalidomidi- että bortetsomibihoito, ja joiden sairaus eteni viimeisimmän hoidon aikana (7).

- Daratumumabi monoterapiana on tarkoitettu relapsoituneen ja hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, joiden aiempi hoito on sisältänyt proteasomin estäjää ja immunomodulaatiivista ainetta ja joiden taudin on osoitettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana (8).
- Elotutsumabi on tarkoitettu yhdessä pomalidomidin ja deksametasonin (EPd) kanssa uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoitoon aikuisille potilaille, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään kahta hoitoa, mukaan lukien lenalidomidi ja proteasomin estäjä, ja joilla sairaus eteni viimeisimmän hoidon aikana (9).
- Panobinostaatti on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa uusiutunutta ja/tai refraktorista multippelia myeloomaa sairastaville aikuispotilaille, jotka ovat saaneet ainakin kahta edeltävää hoitoa mukaan lukien bortetsomibi ja immunomodulaattori (10).

Jos potilaat ovat saaneet aikaisimpien hoitojen yhteydessä lenalidomidia ja proteasomin estäjää sisältänyttä hoitoa, käytännössä hoitovaihtoehdot kolmannessa ja myöhemmissä hoitolinjoissa (2. ja 3. relapsin jälkeen) ovat pomalidomidi yhdessä deksametasonin kanssa (Pd) sekä elotutsumabi yhdessä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa (EPd). Lisäksi daratumumabi monoterapiana on mahdollinen hoitovaihtoehto. Joissain tilanteissa daratumumabia voidaan antaa potilaalle jopa ensimmäisessä hoitolinjassa. Panobinostaatti ei ole Suomessa kaupan, joten se ei ole relevantti hoitovaihtoehto.

2.2.2. Hoitosuosituks

Suomen myeloomaryhmä on päivittänyt hoitosuosituksensa vuonna 2019 (11). Hoitosuosituks

Kolmannessa ja myöhemmissä hoitolinjoissa vaihtoehtoja on rajoitetummin. Toistaiseksi hoitosuosituksessa ei ole erityisen yksiselitteisesti kuvattu näiden hoitovaihtoehtojen käyttöä. Huomionarvoista kuitenkin on, että hoitosuosituksen mukaan saavutettujen aikaisempien remissioiden lukumäärä ja remissioiden kesto vaikuttavat hoidon valintoihin taudin myöhemmissä vaiheissa. Lisäksi taudin edetessä palliatiivisen hoidon merkitys korostuu (11).

3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

3.1. Isatuksimabi-yhdistelmähoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset

Isatuksimabin tehoa ja turvallisuutta yhdessä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa (IsaPd) on tutkittu yhdessä faasi III tutkimuksessa (ICARIA-MM³) (6).

Tutkimus tunnistettiin Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointilausunnosta (12), myyntiluvan haltijan toimittamista tiedoista ja Fimean tekemästä kirjallisuushausta⁴. Meneillään olevia tutkimuksia on käsitelty **luvussa 3.6**.

3.1.1. ICARIA-MM-tutkimus

Yhteenveto ICARIA-MM-tutkimuksesta on esitelty **taulukossa 3**.

Taulukko 3. Yhteenveto ICARIA-MM tutkimuksesta (6).

Tutkimusasetelma	Satunnaistettu (1:1), avoin, monikeskustutkimus, faasi III
Potilaat	Relapsoitunutta tai refraktorista multippelia myeloomaa sairastavat aikuiset, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa sisältäen lenalidomidia ja proteasomin ^a estäjää
n	Hoitoaie (ITT) -populaatio: 307
Interventio	Isatuksimabi yhdessä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa (IsaPd)
Vertailuhoito	Pomalidomidi yhdessä deksametasonin kanssa (Pd)
Tulosmuuttujat	Päätulosmuuttuja • Elinaika ennen taudin etenemistä (PFS) Muut tulosmuuttujat • Kokonaiselinaika (OS) • Objektiivisesti arvioitu hoitovaste (ORR) • Kokonaishoitovaste • Elämänlaatu • Turvallisuus
Seuranta-ajan mediaani	11,6 kuukautta (data cut-off 11.10.2018)

^a Proteasomin estäjiä ovat bortetsomibi, karfiltsomibi ja iksatsomibi.

Potilaat

ICARIA-MM-tutkimukseen osallistui 307 potilasta 24 maasta (12). Tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, jotka olivat aiemmin saaneet lenalidomidia sekä proteasomin estäjää. Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, joiden ECOG-suorituskykyluokka oli >2, jotka eivät olleet koskaan saaneet vähintään minimivastetta mihinkään myelooman hoidossa käytettyyn lääkkeeseen, jotka olivat saaneet aiemmin pomalidomidia sekä potilaat, jotka olivat saaneet mitä tahansa myeloomalääkettä, mukaan lukien deksametasonia, 14 päivää ennen satunnaistamista. Lisäksi tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, jotka olivat refraktaareja aiemmin saadulle anti-CD38-vasta-ainehoidolle⁵ tai joiden tauti oli edennyt anti-CD38-hoidon aikana tai enintään 60 päivää hoidon loppumisen jälkeen. Tarkemmat sisäänotto- ja poissulkukriteerit on esitetty **liitteessä 2**.

Tutkimuspopulaatio (ITT-populaatio, n=307) satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko IsaPd (n=154) tai vertailuhoitoa Pd (n=153). Satunnaistaminen ositettiin (stratifioitiin) aikaisempien hoitolinjojen (2–3 vs. >3) sekä iän (<75v vs. ≥75v) perusteella. Tutkimuksen protokollan mukaisen hoidon sai IsaPd-ryhmässä 152 potilasta ja Pd-ryhmässä 149 potilasta. Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden (ITT) ominaispiirteitä on kuvattu **taulukossa 4**.

³ ClinicalTrials.gov NCT02990338.

⁴ Kirjallisuushaulla 10.8.2020 PubMed-tietokannasta hakusanoilla "isatuximab AND pomalidomide AND dexamethasone" saatiin 13 osumaa.

⁵ Anti-CD38-vasta-ainehoidot ovat daratumumabi ja isatuksimabi.

Tutkimukseen osallistuneista 20 % oli ≥ 75 -vuotiaita. Kaikki tutkimukseen osallistuneista olivat saaneet aiemmin proteasomin estäjää sekä lenalidomidia. Lisäksi 56 % potilaista oli saanut aiemmin kantasolusiirron. Potilaiden aiemmin saatujen hoitolinjojen mediaani oli 3 (vaihteluväli 2–11). Yksi IsaPd-ryhmään kuuluvista potilaista oli aiemmin saanut anti-CD38-vasta-ainetta daratumumabia.

Taulukko 4. Yhteenveto ICARIA-MM-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ominaispiirteistä (6, 12).

	IsaPd (n=154)	Pd (n=153)
Ikä, mediaani (min-max)	68 (36–83)	66 (41–86)
< 65v, n (%)	54 (35)	70 (46)
65-74v, n (%)	68 (44)	54 (35)
≥ 75 v, n (%)	32 (21)	29 (19)
Sukupuoli, n (%)		
Naisia	65 (42)	83 (54)
Miehiä	89 (58)	70 (46)
Aiemmin saanut autologisen kantasolusiirron, n (%)	83 (54)	90 (59)
Aika ensimmäisestä diagnoosista (vuotta), mediaani (min-max)	4,46 (0,6–18,4)	4,09 (0,5–20,5)
ISS taso tutkimuksen alkaessa, n (%)		
I	64 (42)	51 (33)
II	53 (34)	56 (37)
III	34 (22)	43 (28)
ECOG-suorituskykyluokka, n (%)		
0	55 (36)	69 (45)
1	83 (54)	68 (44)
2	16 (10)	16 (11)
Sytogeneettinen riski tutkimuksen alkaessa, n (%)		
Korkea	24 (16)	36 (24)
Standardi	103 (67)	78 (51)
Ei tietoa tai puuttuu	27 (18)	39 (26)
Aiemmin saadut hoitolinjat, n (%)		
2-3	102 (66)	101 (66)
> 3	52 (34)	52 (34)

Interventio ja vertailuhoidot

IsaPd-hoitoa annettiin valmisteyhteenvedossa suositellun annoksen mukaisesti (kts. **kpl 2.1.3**). Lääkehoitoa annettiin 28 päivän sykleissä, ja sitä jatkettiin, kunnes tauti eteni, potilaalle ilmaantui haittavaikutuksia, jotka eivät olleet hyväksyttäviä tai potilas jättäytyi tutkimuksesta pois. Kaikki isatuksimabia saaneet potilaat saivat lisäksi ennen infuusiota esilääkityksenä ranitidiinia (50 mg), difenhydramiinia (25–50 mg), parasetamolia (650–1000 mg) sekä deksametasonia. Lisäksi kaikki potilaat saivat asetyylisalisyylihappoa tai hepariinia tromboosiprofylaksina.

Pomalidomidin ja deksametasonin lääkeannosten pienentäminen tai lääkehoidon keskeyttäminen oli mahdollista tutkimuspotilailla, jos lääkkityksestä aiheutui haittoja. Jos annosta pienennettiin tutkimuksen aikana, tutkimuksen protokollan mukaisesti annosta ei saanut enää nostaa aiemmalle tasolle. Isatuksimabi-annoksen pienentäminen ei ollut sallittua. Jos yhden lääkeaineen antaminen keskeytyi, toisen/toisten lääkeaineiden antamista voitiin jatkaa.

Hoidon keston mediaani oli IsaPd-ryhmässä 41 viikkoa (IQR⁶ 19,1–52,3) ja Pd-ryhmässä 24 (IQR 11,1–48,0) viikkoa. Tutkimuksen päättyessä (cut-off date 11.10.2018) IsaPd-hoitoa jatkoi 65 potilaista (42 %) ja Pd-hoitoa 35 potilasta (23 %). Taudin etenemisen vuoksi tutkimuksen keskeytti IsaPd-ryhmässä 66 potilasta (43 %) ja Pd-ryhmässä 88 potilasta (58 %).

Lopputulokset

Ensisijainen tulosmuuttuja oli elin aika ennen taudin etenemistä (PFS). Toissijaisiin tulosmuuttujiin kuuluivat mm. objektiivisesti arvioitu hoitovaste (ORR), kokonaiselinaika (OS), muut hoitovasteet (esim. täydellinen vaste, erittäin hyvä osittainen vaste, osittainen vaste), potilaiden elämänlaatu sekä turvallisuus. Vaste hoitoon arvioitiin IMWG-kriteerein⁷.

3.2. IsaPd-hoidon vaikutus lopputuloksiin

Tutkimuksessa mediaani seuranta-aika oli 11,6 kuukautta (95 % LV: 10,1–13,9). Yhteenvedo tuloksista on esitetty taulukossa 5 ja luvuissa 3.2.1–3.2.5.

Taulukko 5. Yhteenvedo ICARIA-MM-tutkimuksen tuloksista (4, 6).

	IsaPd, n=154	Pd, n=153
Elin aika ennen taudin etenemistä (PFS)		
Mediaani, kk (95 % LV)	11,5 (8,9–13,9)	6,5 (4,5–8,3)
HR ^a (95 % LV)	0,60 (0,44–0,81)	
Kokonaiselinaika (OS)		
Mediaani	Ei saavutettu	Ei saavutettu
Elossaolo-osuus, 1 vuosi	72 %	63 %
Vasteosuudet, IRC arvioimana		
Kokonaisvasteisuus (sCR+CR+VGPR+PR)	93 (60 %)	54 (35 %)
Täydellinen vaste lisäehdoin ja täydellinen vaste (sCR+CR)	7 (5 %)	3 (2 %)
Erittäin hyvä osittainen vaste (VGPR)	42 (27 %)	10 (7 %)
Osittainen vaste (PR)	44 (29 %)	41 (27 %)
Vähintään VGPR	49 (32 %)	13 (9 %)
Taudin eteneminen (progressive disease)	6 (4 %)	14 (9 %)
Vasteen (vähintään PR) kesto, mediaani kk (95 % LV)	13,27 (10,61–ei saavutettu)	11,07 (8,54–ei saavutettu)

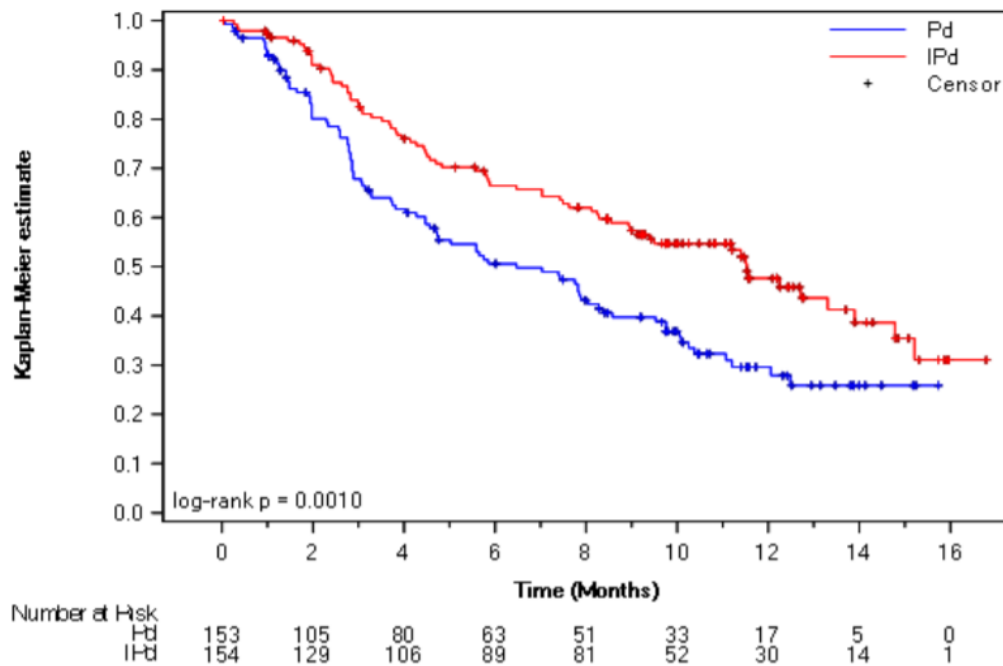
^a Ositettu iän (<75v vs. ≥75v) ja aiempien hoitolinjien määrän (2–3 vs. >3) mukaan. IRC = independent response committee.

⁶ IQR = kvartaaliväli (inter-quartile range)

⁷ International Myeloma Working Group (1).

3.2.1. Aika ennen taudin etenemistä (PFS)

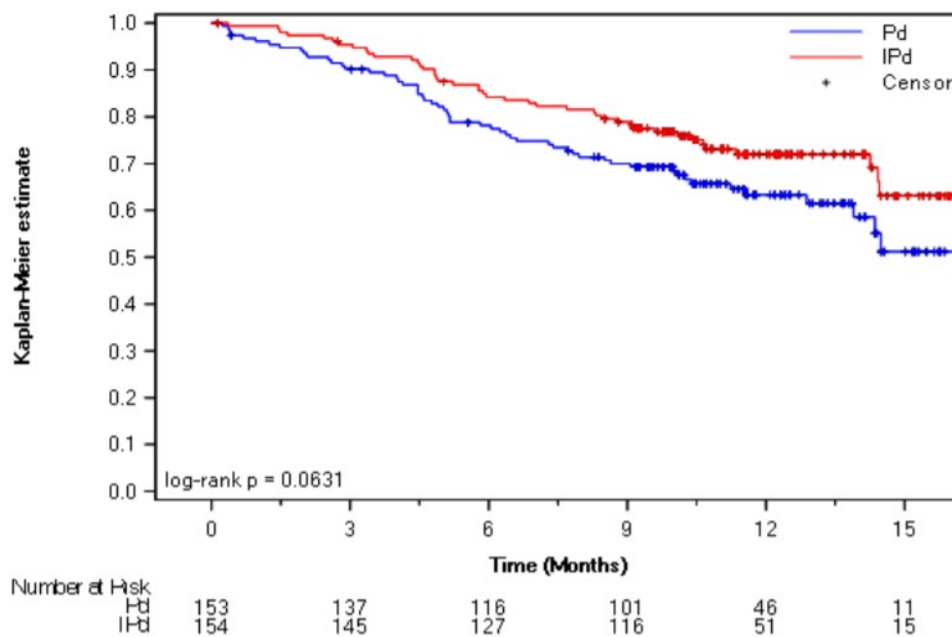
ICARIA-MM-tutkimuksessa IsaPd-ryhmän potilailla PFS-mediaaniaika oli 5 kuukautta pidempi kuin Pd-ryhmän potilailla (HR 0,6; 95 % LV 0,44–0,81) (**kuvio 1**).



Kuvio 1. ICARIA-MM-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden elinaika ennen taudin etenemistä (PFS). **Lähde:** EPAR Sarclisa (12).

3.2.2. Kokonaiselinaika (OS)

Tutkimuksen päättymishetkellä elossa oli IsaPd-ryhmässä 111 potilasta (72 %) ja Pd-ryhmässä 97 potilasta (63 %). Kokonaiselinaikan mediaania ei saavutettu kummassakaan ryhmässä tutkimuksen aikana (**kuvio 2**).



Kuvio 2. ICARIA-MM-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden kokonaiselinaika (OS). **Lähde:** EPAR Sarclisa (12).

3.2.3. Hoitovaste

Kokonaisvasteosuus mitattuna IMWG-kriteerillä⁸ oli parempi IsaPd-ryhmässä verrattuna Pd-ryhmään (60,4 % vs. 35,3 %). Ensimmäinen vaste saavutettiin IsaPd-ryhmässä keskimäärin aiemmin kuin Pd-ryhmässä (1,94 kk vs. 3,02 kk). Myös aika parhaimpaan vasteeseen oli IsaPd-ryhmässä parempi verrattuna Pd-ryhmään (4,3 kk vs. 5,1 kk).

3.2.4. Elämänlaatu

ICARIA-MM-tutkimuksen aikana mitattiin potilaiden terveyteen liittyvää elämänlaatua (HRQoL) EORTC QLQ-C30⁹ -mittarilla (6). Potilaat täyttivät kyselyn jokaisen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä sekä 30 ja 60 päivää viimeisimmän hoidon jälkeen. IsaPd- ja Pd-ryhmien välillä ei havaittu eroa terveyteen liittyvässä elämänlaadussa, ja elämänlaatu pysyi lähes samana koko tutkimuksen ajan molemmissa ryhmissä.

ICARIA-MM-tutkimuksen tutkimusasetelma on avoin, mikä voi aiheuttaa harhaa HRQoL-tuloksiin. Lisäksi terveyteen liittyvän elämänlaadun seurannassa on puutteita.

3.2.5. Myöhemmät lääkehoidot

Isatuksimabin lisääminen Pd-hoitoon lisäsi aikaa seuraavan lääkehoidon aloitustarpeeseen. Mediaaniaika seuraavaan hoitoon oli Pd-ryhmässä 9,10 kuukautta, mutta tutkimuksen päättyessä IsaPd-ryhmässä mediaaniaikaa ei oltu saavutettu.

Tutkimuslääkkeen lopettamisen jälkeen myöhempää lääkettä sai IsaPd-ryhmässä 60 potilasta (39 %) ja Pd-ryhmässä 83 potilasta (54 %). Myöhempää lääkettä saaneista potilaista proteasomin estäjää sai IsaPd-ryhmässä 57 % ja Pd-ryhmässä 47 %. Daratumumabia sai 6 potilasta (10 %) IsaPd-ryhmässä ja 45 potilasta (54 %) Pd-ryhmässä. Useimmin käytetyt myöhemmät lääkehoidot esitetty **liitteessä 3**.

3.3. Alaryhmäanalyysit

ICARIA-MM-tutkimuksen alaryhmäanalyysien tulokset olivat samansuuntaisia kuin koko tutkimuspopulaatiolla. Ennalta määriteltujen alaryhmäanalyysien perusteella, IsaPd-hoidon vaikutus (hasardisuhde) on tilastollisessa mielessä samansuuntainen kaikissa raportoiduissa alaryhmissä (kts. **liite 4**).

3.4. Epäsuora vertailu

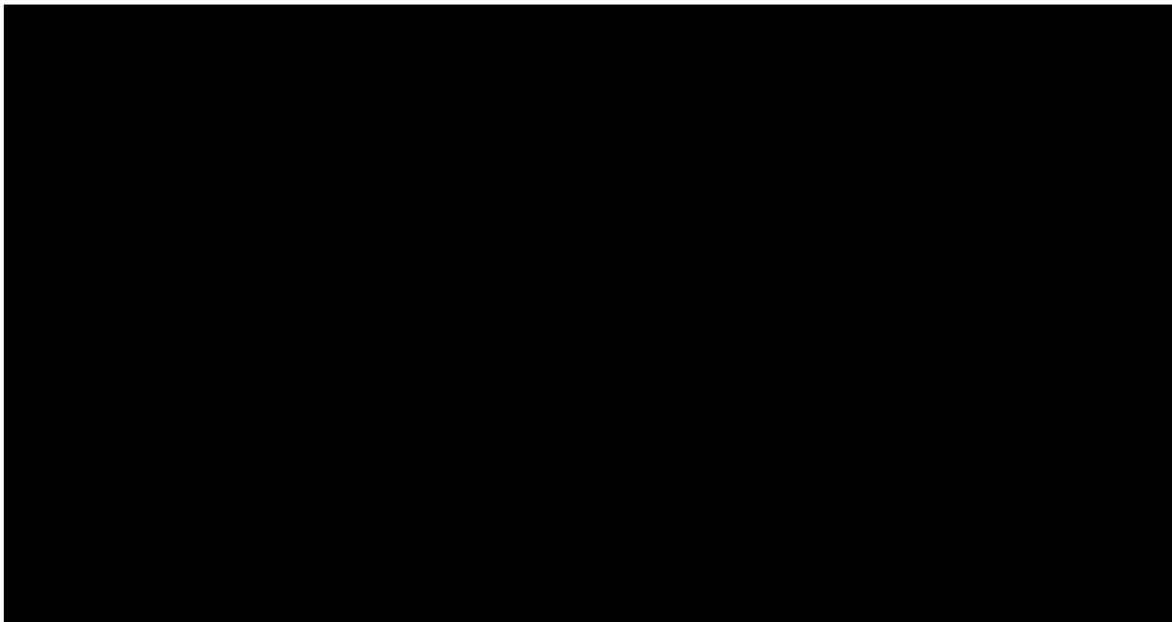
IsaPd-hoidon vaikutuksia ei suoraan verrattu EPd-hoitoon kliinisessä tutkimuksessa. Tällaista satunnaistettua vertailukoetta ei ole myöskään meneillään (kts. **luku 3.6**). Koska suoraan vertailuun perustuvaa tutkimusnäyttöä ei ole saatavilla, toimitti myyntiluvan haltija Fimean arvioitavaksi järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen ja verkostometa-analyysin. Analyysin tuloksia on käytetty kustannusvaikuttavuusanalyysissä (**luku 4**).

Alla on kuvaus epäsuoran vertailun ja verkostometa-analyysin toteutuksesta, joka on peitetty myyntiluvan haltijan pyynnöstä. Myyntiluvan haltija on perustellut tietojen peittämistä sillä, että tietoja ei ole vielä tässä laajuudessa julkaistu.




⁸ International Myeloma Working Group (1).


⁹ European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire–Core 30 module



Kuvio 3.



Ankkuroidun epäsuoran vertailun OS- ja PFS-tulokset on raportoitu **kuviossa 3**. Näitä tuloksia käytettiin kustannusvaikuttavuusanalyysissä (**luku 4**). 

 käytettävissä olevan tutkimusnäytön perusteella ei tiedetä, onko jompikumpi hoitovaihtoehtoista toista parempi tai ovatko ne vaikutuksiltaan yhdenvertaiset.

3.5. Turvallisuus

Lähes kaikilla ICARIA-tutkimukseen osallistuneilla ilmeni jonkinasteinen haittatapahtuma (**taulukko 6**). Yhteenvedo haittatapahtumista, joita ilmeni ≥ 15 % potilaista ICARIA-MM-tutkimuksessa, on esitetty **taulukossa**

7. Isatuksimabia saaneiden potilaiden ryhmässä raportoitiin enemmän ylähengitystieinfektioita, ripulia, bronkiittia, keuhkokuumetta, selkäkipua, hengenahdistusta sekä pahoinvointia.

Infuusioreaktio oli yleisin IsaPd-ryhmässä ilmennyt haittatapahtuma (38 %). Näistä suurin osa ilmaantui ensimmäisen infuusiokerran aikana. Vaikeusasteen 1–2 infuusioreaktioita ilmoitettiin 35,5 %:lla, vaikeusasteen 3 reaktioita 1,3 %:lla ja vaikeusasteen 4 reaktioita 1,3 %:lla potilaista. Yleisimpiä infuusioreaktioita olivat hengenahdistus, yskä, vilunväristykset ja pahoinvointi. Vähintään vaikeusastetta 3 olevien infuusioreaktioiden oireita olivat hengenahdistus, kohonnut verenpaine ja bronkospasmi. Infuusioreaktioiden riskin pienentämiseksi potilaille annetaan esilääkityksenä parasetamolia, H₂-antagonisteja tai protonipumpun estäjää, difenhydramiinia tai vastaavaa lääkettä. Infuusioreaktioiden vuoksi hoidon lopetti 2,6 % potilasta isatuksimabi-ryhmässä. (4)

IsaPd-ryhmässä ilmeni enemmän ≥ 3 asteen haittatapahtumia (87 vs. 71 %), 3–4 asteen haittatapahtumia (84,9 % vs. 69,1 %) sekä vakavia haittatapahtumia (61,8 % vs. 53,7 %) verrattuna Pd-ryhmään. Kuolemaan johtaneita haittatapahtumia ilmeni IsaPd-ryhmässä 11 ja Pd-ryhmässä 13. Hoitoon liittyviä kuolemia havaittiin IsaPd-ryhmässä yksi (syy: sepsis) ja Pd-ryhmässä kaksi (syyt: keuhkokuume ja virtsatieinfektio). (6, 12)

Taulukko 6. ICARIA-MM-tutkimuksen aikana ilmenneet IsaPd- ja Pd-hoitojen haitat (12).

	IsaPd n=152 (%)	Pd n=149 (%)
Hoidon aikana ilmennyt haittatapahtuma (treatment emergent adverse event)		
Mikä tahansa haittatapahtuma (aste 1-5)	151 (99)	146 (98)
3-4 asteen haittatapahtuma	129 (85)	103 (69)
Vakava haittatapahtuma	94 (62)	80 (54)
AESI	10 (7)	1 (1)
Hoidon keskeytymiseen johtanut haittatapahtuma	11 (7)	19 (13)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	11 (7)	13 (9)
Hoitoon liittyvä haittatapahtuma (treatment-related adverse event)		
Mikä tahansa treatment-related TEAE (aste 1-5)	138 (91)	119 (80)
≥ 3 asteen haittatapahtuma	109 (72)	71 (48)
Vakava haittatapahtuma	54 (36)	24 (16)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	1 (1)	2 (1)

TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event. Hoidon aikana ilmennyt haitta ei välttämättä ole hoitoon liittyvä. **AESI:** erityisen kiinnostuksen kohteena oleva haittatapahtuma (adverse event of special interest). **Vakava haittatapahtuma:** lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvään tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

Taulukko 7. ICARIA-MM-tutkimuksessa ilmenneet yleisimmät haittatapahtumat (TEAE) IsaPd- ja Pd-hoitojen aikana (ilmaantuvuus $\geq 15\%$) (6).

Yleisimmät haitat (1–5 asteen)	IsaPd, %	Pd, %
Infuusioreaktiot	38	-
Ylähengitystieinfektio	28	17
Ripuli	26	20
Bronkiitti	24	9
Keuhkokuume	20	17
Väsymys	17	22
Selkäkipu	16	15
Ummetus	16	17
Voimattomuus	15	18
Hengenahdistus	15	10
Pahoinvointi	15	9
Hematologiset laboratoriolöydökset		
Neutropenia (≥ 3 asteen)	85	70
Trombosytopenia (≥ 3 asteen)	31	25
Anemia (≥ 3 asteen)	32	28

3.6. Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia etsittiin ClinicalTrials.gov -tietokannasta (haku **liitteessä 5**). Haun sisäänottokriteerit täytti ainoastaan ICARIA-MM-tutkimus. Sen sijaan tietokannasta löytyi muita tutkimuksia, joissa tutkitaan isatuksimabin tehoa ja turvallisuutta muiden lääkeaineyhdistelmien kanssa (mm. karfilsomibin, bendamustiinin ja prednisonin, bortetomibin, syklofosfamidin ja deksametasonin (VICD), semiplimabin) faasi II ja III tutkimuksissa.

Myyntiluvan haltija toimitti Fimean käyttöön listan meneillään olevista faasi I/II tutkimuksista, joissa tutkitaan isatuksimabia monoterapiana tai osana yhdistelmähoitoa. Yhteenveto näistä tutkimuksista on esitetty **liitteessä 5**.

IsaPd-yhdistelmän vaikutuksista saadaan lisätietoja, kun ICARIA-MM-tutkimuksen tulokset päivittyvät OS-tulosten osalta. Muita meneillään olevia tutkimuksia ei tunnistettu, jotka toisivat lisätietoa tähän samaan lääkeaineyhdistelmään samassa indikaatiossa.

3.7. Pohdinta

Tutkimusnäyttö IsaPd-yhdistelmähoidon vaikutuksista relapsoituneen tai refraktoituneen multipplein myelooman hoidossa potilailla, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa, perustuu pääasiassa yhteen satunnaistettuun, avoimeen faasi III tutkimukseen ICARIA-MM (6).

IsaPd-hoidon on osoitettu viivästyttävän taudin etenemistä Pd-hoitoon verrattuna

ICARIA-MM-tutkimuksessa IsaPd-hoidolla osoitettiin olevan suotuisa vaikutus elinaikaan ennen taudin etenemistä (PFS). IsaPd-hoito pidensi aikaa taudin etenemiseen noin 5 kuukaudella (HR 0,60) verrattuna Pd-hoitoon. ICARIA-MM-tutkimuksessa pääsy hoidon keskeyttämiseen oli taudin eteneminen.

ICARIA-MM-tutkimuksessa IsaPd-hoidolla osoitettiin olevan suotuisa vaikutus hoitovasteeseen erityisesti erittäin hyvä osittainen vasteen (VGPR) osalta. Vähintään puolella potilaista vasteen kesto oli vähintään 13 kuukautta.

Elinaikaa koskevien tulosten osalta ICARIA-MM-tutkimuksen seuranta on kesken

ICARIA-MM-tutkimuksen mediaani seuranta-aika oli 11,6 kuukautta. Elinaikaan liittyvät tulokset näyttävät sinänsä lupaavilta IsaPd-hoidon osalta, mutta elinaikahyödyn arvioinnin osalta seuranta on vielä kesken, eikä selkeitä johtopäätöksiä OS-hyödyistä voida toistaiseksi tehdä. Lopulliset OS-tulokset ovat odotettavissa, kun vähintään 220 kuolemaa on havaittu. Raportoitujen analyysien ajankohtana (11.10.2018) ITT-populaatiossa oli kuollut 99 henkilöä.

IsaPd-hoidon ja Pd-hoidon välillä ei havaittu eroja terveyteen liittyvässä elämänlaadussa

ICARIA-MM-tutkimukseen osallistuneilla potilailla ei havaittu eroja terveyteen liittyvässä elämänlaadussa IsaPd- ja Pd-ryhmien välillä. Avoin tutkimusasetelma ja puutteet seurannan kattavuudessa voivat aiheuttaa harhaa HRQoL-tuloksiin.

Alaryhmäanalyysien merkitys potilasryhmien rajaamisessa

ICARIA-MM-tutkimuksen alaryhmäanalyysien perusteella ei näytä olevan mahdollista tunnistaa myyntiluvan mukaista käyttöaihetta rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät IsaPd-hoidosta muita enemmän.

Isatuksimabin lisääminen Pd-hoitoon lisää haittatapahtumien ilmaantumista

IsaPd-ryhmässä ilmeni enemmän vaikeita tai henkeä uhkaavia (≥ 3 asteen) haittatapahtumia (87 vs. 71 %), 3-4 asteen haittatapahtumia (85 % vs. 69 %) sekä vakavia haittatapahtumia (62 % vs. 54 %) mukaan lukien hoitoon liittyviä vakavia haittatapahtumia (36 % vs. 16 %) verrattuna Pd-ryhmään. Isatuksimabia saaneiden ryhmässä raportoitiin enemmän ylähengitystieinfektioita, ripulia, bronkiittia, hengenahdistusta sekä pahoinvointia. Kuolemaan johtaneiden haittatapahtumien määrä oli kummassakin ryhmässä samansuuntainen.

Isatuksimabin tehoa ei tiedetä potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet daratumumabi-hoitoa

ICARIA-MM-tutkimuksessa ainoastaan yksi tutkimukseen osallistuneista potilaista oli aiemmin saanut daratumumabia. Tällä hetkellä ei ole tietoa siitä, mikä on vaste isatuksimabi-hoidolle, jos sitä käytetään toista anti-CD38-vasta-ainetta (daratumumabia) aiemmin saaneille potilaille.

Epäsuora vertailu ei osoita eroja IsaPd- ja EPd-hoitojen tehossa

IsaPd-hoidon vaikutuksia ei ole suoraan verrattu EPd-hoitoon kliinisessä kokeessa eikä tällaista satunnaistettua vertailukoetta ole myöskään meneillään. Epäsuoraan vertailuun perustuvat arviot IsaPd- ja EPd-hoidon suhteellisista vaikutuksista ovat epätarkkoja, eikä analyysi osoita eroja hoitojen tehossa. Toisaalta epäsuoran vertailun perusteella ei myöskään voida tehdä johtopäätöstä, että IsaPd- ja EPd-hoitojen odotetut vaikutukset olisivat yhdenvertaiset.

4. Kustannusvaikuttavuus

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan materiaaliin. Myyntiluvan haltija on analyysissään verrannut IsaPd-hoitoa Pd-hoitoon relapsoitunutta ja refraktorista multipplel myeloomaa sairastavien potilaiden hoidossa. Myyntiluvan haltija on raportoinut kahden perusanalyysin tulokset:

- Perusanalyysi A (3L+): Potilaat, jotka ovat saaneet vähintään kaksi aiempaa hoitoa (3. hoitolinjasta eteenpäin). Tämä on myyntiluvan mukainen populaatio.
- Perusanalyysi B (4L+): Potilaat, jotka ovat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitoa (4. hoitolinjasta eteenpäin). Tämä on suppeampi kuin myyntiluvan mukainen populaatio.

Lisäksi myyntiluvan haltija on esittänyt skenaarioanalyysin, jossa IsaPd-hoitoa verrataan EPd-hoitoon.

Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä ja tuloksista on esitetty **luvussa 4.1** ja **4.2**. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin ovat **luvussa 4.3**.

4.1. Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan lähestymistapa kustannusvaikuttavuuden arviointiin on kuvattu **taulukossa 8 ja 9**.

Taulukko 8. Yhteenveto myyntiluvan haltijan toimittaman kustannusvaikuttavuusanalyysin rajauksista.

Arvioinnin rajaus	
Väestö	<p>Aikuispotilaat, jotka sairastavat relapsoitunutta tai refraktorista multipplel myeloomaa, ja ovat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa sisältäen lenalidomidia ja proteasomin estäjää.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perusanalyysi A (3L+): potilaat, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa (ICARIA-MM-tutkimuksen perustella) <ul style="list-style-type: none"> - keskimääräinen ikä: 65,9 vuotta - keskimääräinen paino: 73,3 kg - keskimääräinen ihon pinta-ala: 1,8 m² • Perusanalyysi B (4L+): potilaat, jotka ovat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitoa (ICARIA-MM-tutkimuksen perustella) <ul style="list-style-type: none"> - keskimääräinen ikä: 65,3 vuotta - keskimääräinen paino: 72,5 kg - keskimääräinen ihon pinta-ala: 1,8 m²
Lääkehoito	<ul style="list-style-type: none"> • Isatuksimabi yhdessä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa (IsaPd) <ul style="list-style-type: none"> - isatuksimabi 10 mg/kg ensimmäisessä hoitosykliissä päivinä 1, 8, 15 ja 22 sekä seuraavissa hoitosykliissä päivinä 1 ja 15 - pomalidomidi 4 mg päivinä 1-21 - deksametasoni 20/40 mg päivinä 1, 8, 15 ja 22 - hoitosyklin pituus 28 päivää
Vertailuhoito	<ul style="list-style-type: none"> • Pomalidomidi yhdessä deksametasonin kanssa (Pd) <ul style="list-style-type: none"> - annostus sama kuin yhdessä isatuksimabin kanssa • Skenaarioanalyysissä: elotutsumabi yhdessä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa (EPd)
Lopputulokset	<ul style="list-style-type: none"> • Lisäkustannukset, € • Laatupainotetut lisäelinvuodet, QALY • Lisäelinvuodet, LYG • Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde, €/QALY

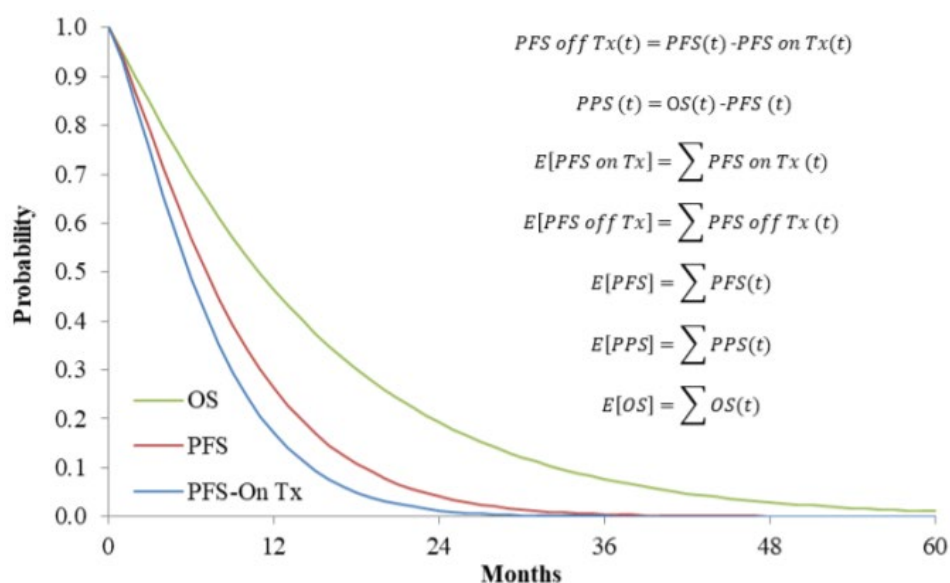
Taulukko 9. Yhteenveto myyntiluvan haltijan toimittaman kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä.

Menetelmät	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannusvaikuttavuusanalyysi (€/LYG) Kustannusutiliteettianalyysi (€/QALY)
Näkökulma	Terveydenhuollon maksaja
Mallin rakenne	Ositettu elinaikamalli (partitioned survival model)
Aikahorisontti	20 vuotta
Syklin pituus	1 viikko
Diskonttaus	Kustannukset ja terveysvaikutukset diskontattiin 3 % diskonttokorkoa käyttäen. Tulokset esitettiin myös 0 % diskonttokorolla.
Kustannukset	Kustannukset on muutettu vuoden 2019 hinnoiksi julkisten menojen hintaindeksin (Kuntatalous, Terveydenhuolto) perusteella.
IsaPd-hoidon ekstrapolointi Pd-hoidon ekstrapolointi	Perustuu ICARIA-MM-tutkimuksen tuloksiin.
EPd-hoidon ekstrapolointi	Perustuu ICARIA-MM- ja ELOQUENT-3-tutkimusten tuloksiin epäsuoran vertailun avulla.
Herkkyysanalyysit	Yksisuuntaisia herkkyysanalyyskejä sekä probabilistinen herkkyysanalyysi.

4.1.1. Mallin rakenne

Potilaiden odotettua elinaikaa ennen taudin etenemistä (PFS), kokonaiselinaikaa (OS), laatupainotettua elinaikaa (QALY) ja hoidon kustannuksia on mallinnettu ositetun elinaikamallin (partitioned survival model) avulla (**kuvio 4**). Mallissa on neljä eri tilaa: elinaika ennen taudin etenemistä, kun potilas saa hoitoa (PFS-On-Tx) ja ei saa hoitoa (PFS-Off-Tx), elinaika taudin etenemisen jälkeen (PPS) ja kuolema. PFS-Off-Tx todennäköisyys arvioitiin PFS- ja PFS-On-Tx jakaumien erotuksena. Aika hoidon lopettamiseen estimoitiin TTD-jakauman avulla. PFS-On-Tx-jakauma rajoitettiin niin, ettei sen arvot ylitä TTD-jakauman arvoja. Lisäksi PFS-On-Tx- ja PFS-jakaumat rajoitettiin niin, etteivät niiden arvot ylitä OS-jakauman arvoja.

Mallissa hypoteettinen potilaskohortti aloittaa IsaPd- tai Pd-hoidon mallin PFS-On-Tx-tilassa, josta potilaat etenevät ajan kuluessa PPS-tilaan ja edelleen kuolemaan. PFS-Off-Tx-tila mahdollistaa sen, että mallissa potilaat voivat lopettaa hoidon ennen kuin tauti etenee. PFS-On-Tx ja PFS-Off-Tx tilaan on liitetty erilaiset kustannukset ja utiliteettiarvot. Toisin sanoen, mallissa potilaan terveyteen liittyvä elämänlaatu oletetaan paremmaksi ja hoidon kustannukset suuremmaksi PFS-On-Tx-tilassa (tauti ei ole edennyt ja potilas saa lääkettä) kuin PFS-Off-Tx-tilassa (tauti ei ole edennyt ja potilaan lääkettä on lopetettu).



Kuvio 4. Myyntiluvan haltijan esitys käytetyn mallin rakenteesta. **OS** = kokonaiselinaika; **PFS** = elinaika ennen taudin etenemistä; **PFS-Off Tx** = elinaika ennen taudin etenemistä, kun potilas ei saa hoitoa; **PFS-On Tx** = elinaika ennen taudin etenemistä, kun potilas saa hoitoa. **Lähde:** myyntiluvan haltijan toimittama kustannusvaikuttavuusraportti.

4.1.2. Terveysvaikutusten mallintaminen ja hoidon kesto

Potilaiden osuus eri mallin tiloissa (**kuvio 4**) eri ajanhetkinä perustuu IsaPd- ja Pd-hoittojen osalta ICARIA-MM-tutkimuksen tulosten ekstrapolointiin (6). Ekstrapolointi toteutettiin sovittamalla tutkimuksen havaintoihin (Kaplan-Meier-käyrät) useita jakaumia, joista valittiin visuaalisen tarkastelun ja tilastollisin kriteerein paras sovite. Tässä luvussa esitellään kolmannen ja myöhempien hoitolinjojen (perusanalyysi A) mallinnuksessa käytetyt jakaumat. Neljännen ja myöhempien hoitolinjojen (perusanalyysi B) vaikutusten ekstrapolointiin valitut jakaumat on esitetty liitteessä 6.

Skenaarioanalyysissä EPd-hoidon vaikutuksia mallinnettiin epäsuoran vertailun perustella. [REDACTED]

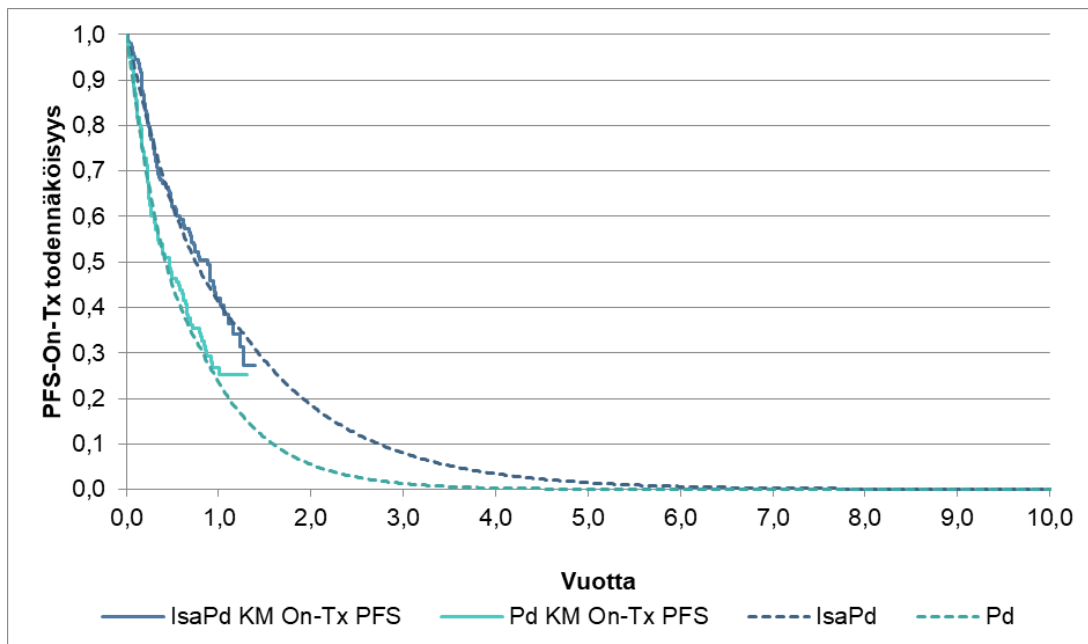
Taulukko 10. ICARIA-MM- ja ELOQUENT-3-tutkimusten perusteella estimoidut hasardisuhteet PFS- ja OS-jakaumille.

	HR vs. IsaPd (95 % LV)	
	PFS	OS
EPd (NOT MAIC-adjusted)	[REDACTED]	[REDACTED]

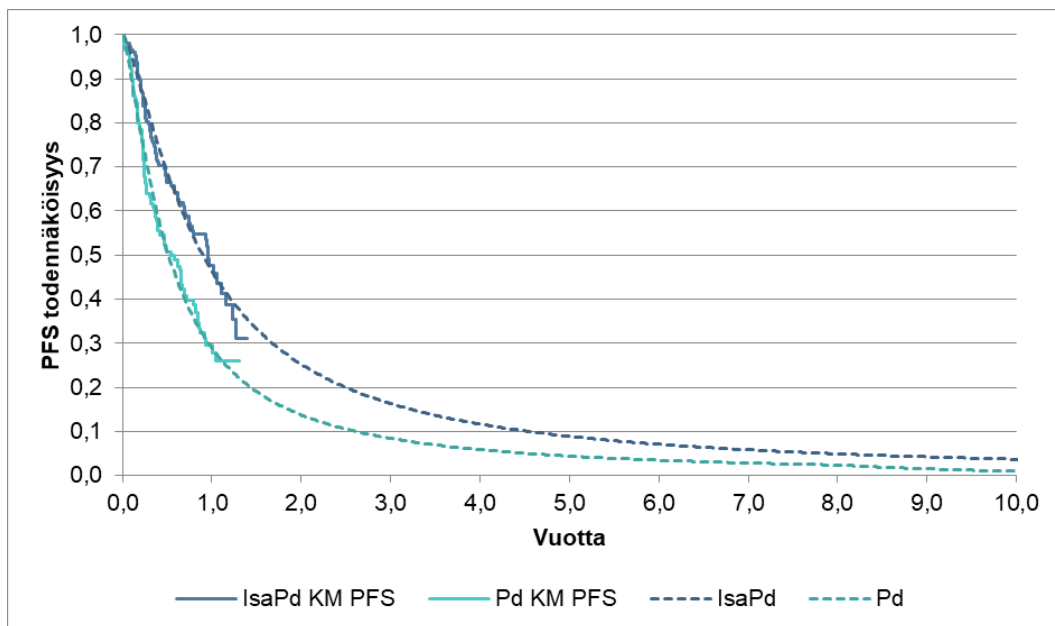
Lähde: myyntiluvan haltijan toimittama kustannusvaikuttavuusraportti.

Elinaika ennen taudin etenemistä (PFS)

3L+ hoitolinjan (perusanalyysi A) mallinnuksessa valittiin rajoitettu log-logistinen jakauma kuvaamaan ekstrapolointia elinajalle ennen taudin etenemistä, kun potilas saa lääkitystä (PFS-On-Tx) (**kuvio 5**). Myös elinajalle ennen taudin etenemistä (PFS) (**kuvio 6**) valittiin log-logistinen jakauma [REDACTED]. Jakaumat olivat visuaalisesti sopivimmat ja tuottivat pienimmän BIC-arvon.



Kuvio 5. PFS-On-Tx (elinaika ennen taudin etenemistä, kun potilas saa lääkitystä) sovitettuja jakaumia 3L+ hoitolinjassa. Kaplan-Meier-käyrät ovat ICARIA-MM-tutkimuksesta (6), ja IsaPd- ja Pd-jakaumat on ekstrapoloitu näiden perusteella. [REDACTED] **Muokattu lähteestä:** myyntiluvan haltijan toimittama kustannusvaikuttavuusmalli.

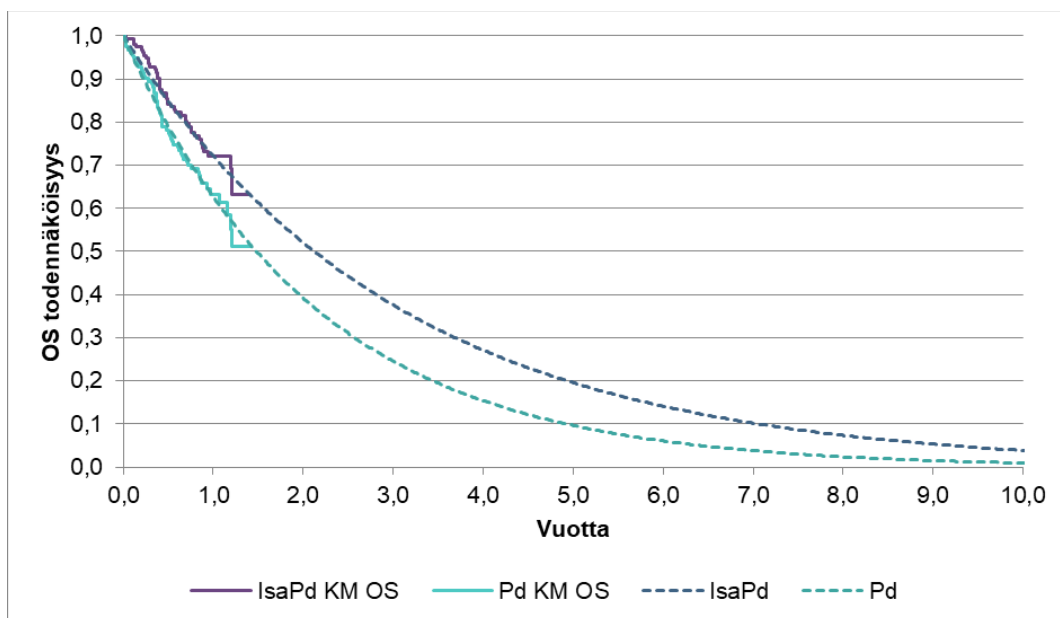


Kuvio 6. PFS (elinaika ennen taudin etenemistä) sovitetut jakaumat 3L+ hoitolinjassa. Kaplan-Meier-käyrät ovat ICARIA-MM-tutkimuksesta (6), ja IsaPd- ja Pd-jakaumat on ekstrapoloitu näiden perusteella.

Muokattu lähteestä: myyntiluvan haltijan toimittama kustannusvaikuttavuusmalli.

Kokonaiselinaika (OS)

3L+ hoitolinjassa (perusanalyysi A) IsaPd- ja Pd-hoidon osalta kokonaiselinaika mallinnettiin ICARIA-MM-tutkimuksen Kaplan-Meier-datasta, johon sovitettiin eksponenttijakauma (**kuvio 7**). Eksponenttijakauma oli visuaalisesti sopivin ja tuotti alimman BIC-arvon.

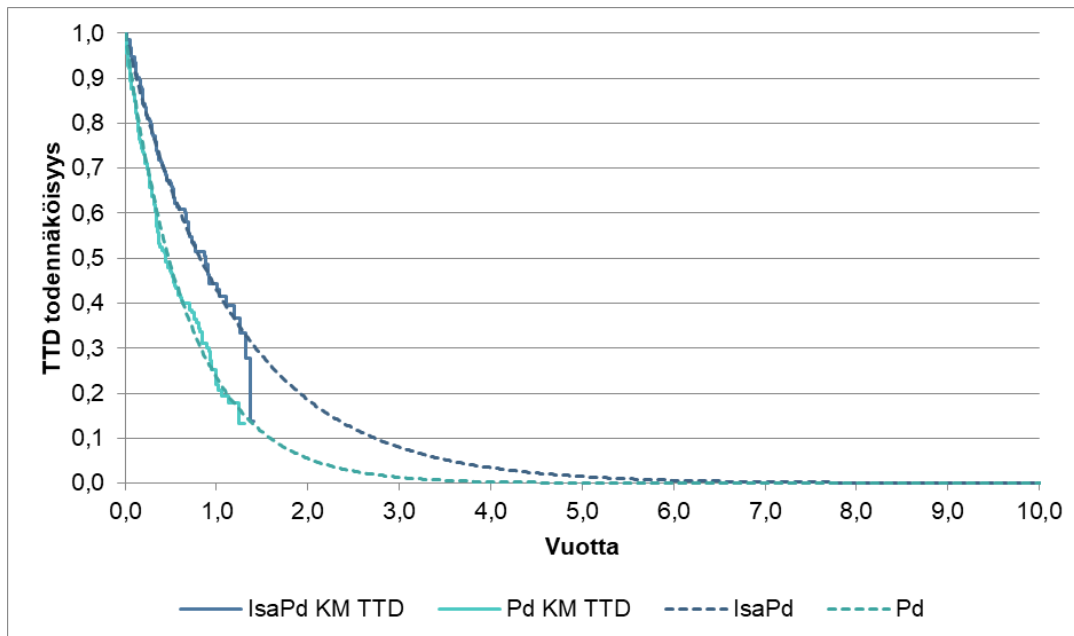


Kuvio 7. 3L+ hoitolinjan OS-jakaumat. Kaplan-Meier-käyrät ovat ICARIA-MM-tutkimuksesta (6), ja IsaPd- ja Pd-jakaumat on ekstrapoloitu näiden perusteella.

Muokattu lähteestä: myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalli.

Aika hoidon lopettamiseen (TTD)

Aika hoidon lopettamiseen mallinnettiin ICARIA-MM-tutkimuksen perusteella TTD-käyrillä. ICARIA-MM-tutkimuksessa hoidon keston mediaani oli IsaPd-ryhmässä 41 viikkoa ja Pd-ryhmässä 24 viikkoa. Näistä havainnoista muodostetuista Kaplan-Meier-käyristä ekstrapoloitiin eri jakaumia. Eksponenttijakauma valittiin visuaalisen tarkastelun ja pienimmän BIC-arvon perusteella (**kuvio 8**).



Kuvio 8. 3L+ hoitolinjan TTD-jakaumat. Kaplan-Meier-käyrät ovat ICARIA-MM-tutkimuksesta (6), ja IsaPd- ja Pd-jakaumat on ekstrapoloitu näiden perusteella. **Muokattu lähteestä:** myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalli.

4.1.3. Terveysteen liittyvä elämänlaatu

ICARIA-MM-tutkimuksen aikana mitattuja terveyteen liittyviä HRQoL-arvoja käytettiin kustannusvaikuttavuusanalyysissä. Tutkimuksessa oli käytetty EQ-5D-5L-mittaria. Kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyt utiliteettiarvot eri tiloissa on esitetty **taulukossa 11**. Ennen taudin etenemistä (PFS-On-Tx ja PFS-Off-Tx) eri hoitoharoissa oletettiin eri utiliteettiarvot, mutta taudin etenemisen jälkeen (PPS) ja terminaalivaiheessa molemmissa hoitoharoissa kaikille potilaille oletettiin samat utiliteettiarvot.

Haittatapahtumien osalta myyntiluvan haltija oletti, että terveyteen liittyvän elämänlaadun heikkeneminen haittatapahtumien takia sisältyy jo **taulukossa 11** raportoituihin utiliteettiarvoihin. Haittatapahtumille ei näin ollen erikseen huomioitu QALY-menetyksiä.

Taulukko 11. ICARIA-MM-tutkimukseen perustuvat utiliteettiarvot kustannusvaikuttavuusmallin eri tiloissa.

	3L+ Utiliteetti (95 % LV)	4L+ Utiliteetti (95 % LV)
IsaPd		
Elinaika ennen taudin etenemistä, kun potilas saa hoitoa (PFS-On-Tx)	0,79 (0,76-0,81)	0,79 (0,76-0,82)
Elinaika ennen taudin etenemistä, kun potilas ei saa hoitoa (PFS-Off-Tx)	0,62 (0,51-0,72)	0,63 (0,52-0,7)
Pd		
Elinaika ennen taudin etenemistä, kun potilas saa hoitoa (PFS-On-Tx)	0,78 (0,75-0,81)	0,79 (0,75-0,82)
Elinaika ennen taudin etenemistä, kun potilas ei saa hoitoa (PFS-Off-Tx)	0,64 (0,55-0,74)	0,64 (0,52-0,75)
Molemmat hoitohaarat		
Elinaika taudin etenemisen jälkeen, kun potilas saa hoitoa (PPS On Tx)	0,75 (0,72-0,78)	0,76 (0,73-0,80)
Elinaika taudin etenemisen jälkeen, kun potilas ei saa hoitoa (PPS Off Tx)	0,67 (0,63-0,72)	0,66 (0,61-0,72)
Terminaalivaihe (12 viikkoa ennen kuolemaa)	-0,13 (-0,20;-0,06)	-0,10 (-0,17;-0,03)

Lähde: myyntiluvan haltijan toimittama kustannusvaikuttavuusraportti.

4.1.4. Kustannukset

Analysissä otettiin huomioon vain suorat terveydenhuollon kustannukset. Kustannukset on esitetty vuoden 2019 hintatasossa.

IsaPd- ja Pd-hoidon lääke- ja annostelukustannukset

Lääke- ja annostelukustannukset laskettiin kertomalla TTD-jakauman estimaatit (**kuvio 8**). Analysissä käytettyjen lääkevalmisteiden kustannukset on kuvattu **liitteessä 7**. Lääkekustannukset kerrottiin suunnitellun ja toteutuneen lääkeannoksen suhteella (RDI). IsaPd- ja Pd-hoidoille RDI saatiin ICARIA-MM tutkimuksesta, ja EPd-hoidossa RDI oletettiin samaksi kuin IsaPd-hoidossa. Lääkevalmisteen kustannuksissa laskettiin koko pakkauksen hinta, ja oletettiin ettei yhden potilaan pakkauksesta mahdollisesti ylijäävää osuutta voida hyödyntää muiden potilaiden hoidossa.

Yhden infuusion annostelukustannuksena käytettiin 314,42 €¹⁰ (19). Suun kautta annosteltavilla lääkkeillä ei oletettu olevan annostelukustannuksia.

Haittojen hoidon kustannukset

Analysissä otettiin huomioon vain ≥ 3 asteen ja vähintään 5 %:llä potilaista esiintyneiden haittatapahtumien kustannukset. Todennäköisyys IsaPd- ja Pd-hoidon haittatapahtumille saatiin ICARIA-MM-tutkimuksesta (6). Haittatapahtumien kustannusten laskennassa käytettiin DRG-hintojen mediaaneja.

Muut hoitoon liittyvät kustannukset

IsaPd- ja Pd-hoitoihin liittyy myös tukilääkityksiä ja -hoitoja, joiden kustannukset otettiin huomioon analyysissä. Tukilääkitykseen kuuluu esilääkitys ja tukihoitoihin granulosityttikasvutekijä, punasolusiirrot, verihiutalesiirrot sekä CT-skannaus. IsaPd-hoitoon liittyvä esilääkitys on kuvattu **kappaleessa 2.1.3**. Seurantahoitoon ja monitorointiin liittyvät kustannukset oletettiin samoiksi kaikissa hoitolinjoissa ja hoitohaaroissa.

Palliativisen ja saattohoidon kustannukset olivat 7 562,46 €. Palliativisen hoidon oletettiin kestävän 30 päivää ja saattohoidon 14 päivää (asiantuntija-arvion perusteella).

¹⁰ Käynti syöpätautien osastolla (the cost of visit at oncology ward).

Myöhempien hoitolinjojen lääke- ja annostelukustannukset

Analyyssissä otettiin huomioon vain kymmenen todennäköisintä myöhemmän linjan lääkehoitoa, jotka määriteltiin ICARIA-MM-tutkimuksen perusteella (6). Skenaarioanalyyssissä EPd-hoidon jälkeiset myöhemmät hoitolinjat oletettiin samoiksi kuin IsaPd-hoidon jälkeiset.

4.2. Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

4.2.1. Perusanalyysi A (3. hoitolinjasta eteenpäin)

Myyntiluvan haltijan esittämät kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset potilaille, jotka ovat saaneet vähintään kaksi aiempaa hoitoa (perusanalyysi A) on koottu **taulukkoon 12**. Mallinnuksen perusteella IsaPd-hoidon lisäkustannukset Pd-hoitoon nähden ovat keskimäärin 167 000 € potilasta kohden. Lisäkustannukset muodostuvat lähes kokonaan isatuksimabin hinnasta ja pidempikestoisesta pomalidomidin käytöstä. Vastaavasti mallinnuksen perusteella IsaPd-hoitoa saaneiden potilaiden odotetaan elävän keskimäärin 0,8 vuotta ja 0,6 laatupainotettua elinvuotta (QALY) pidempään kuin Pd-hoitoa saaneet potilaat. Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on 287 000€/QALY. Diskonttaamaton ICER on 263 000 €/QALY.

Taulukko 12. Myyntiluvan haltijan tulokset IsaPd- ja Pd-hoidon kustannuksista ja vaikutuksista 3L+ hoitolinjassa (perusanalyysi A). Kustannukset ja vaikutukset on diskontattu 3 % diskonttokorolla.

	IsaPd-hoito	Pd-hoito	Ero (IsaPd vs. Pd)
Kustannukset (€)			
Lääkekustannukset	264 703	81 207	183 496
• isatuksimabi	130 141	-	130 141
• pomalidomidi	133 741	80 650	53 091
• deksametasoni	822	557	265
Annostelukustannukset	10 216	0	10 216
Haittavaikutukset	1 253	771	482
Myöhemmät hoitolinjat	47 581	78 076	-30 496
Terminaalihoido	7 031	7 209	-178
Muut kustannukset yhteensä	13 297	9 925	3 372
• aika ennen taudin etenemistä	9 331	6 458	2 873
• taudin etenemisen jälkeen	3 966	3 467	499
Kustannukset yhteensä	344 080	177 189	166 891
Vaikuttavuus			
Elinvuodet			
• aika ennen taudin etenemistä	1,8	1,1	0,7
• taudin etenemisen jälkeen	1,1	1,0	0,1
• Elinvuodet yhteensä	2,9	2,0	0,8
QALYt			
• aika ennen taudin etenemistä	1,3	0,8	0,5
• taudin etenemisen jälkeen	0,7	0,6	0,1
• QALYt yhteensä	2,0	1,4	0,6
Inkrementaalinen kustannus- vaikuttavuussuhde, ICER (€/QALY)			286 700

Lähde: myyntiluvan haltijan toimittama kustannusvaikuttavuusraportti.

4.2.2. Perusanalyysi B (4. hoitolinjasta eteenpäin)

Myyntiluvan haltijan esittämät kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset potilaille, jotka ovat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitoa (perusanalyysi B) on koottu **taulukkoon 13**. Tässä potilasryhmässä IsaPd-hoidon ICER Pd-hoitoon verrattuna on 173 000 €/QALY (diskonttaamattomana 150 000 €/QALY). Ero perusanalyysin A ICER-arvion (**taulukko 12**) johtuu ensisijaisesti siitä, että hoidon absoluuttinen hyöty on mallinnuksen perusteella suurempi potilailla, jotka saavat IsaPd-hoitoa myöhemmässä hoitolinjassa. Perusanalyysin B tulosten perusteella IsaPd-hoitoa saaneet potilaat elävät keskimäärin 1,4 vuotta ja 1,0 laatupainotettua elinvuotta (QALY) pidempään kuin Pd-hoitoa saaneet potilaat.

Taulukko 13. Myyntiluvan haltijan tulokset IsaPd- ja Pd-hoidon kustannuksista ja vaikutuksista 4L+ hoitolinjassa (perusanalyysi B). Kustannukset ja vaikutukset on diskontattu 3 % diskonttokorolla.

	IsaPd-hoito	Pd-hoito	Ero (IsaPd vs. Pd)
Kustannukset (€)			
Lääkekustannukset	250 871	78 393	172 478
• isatuksimabi	123 554	-	123 554
• pomalidomidi	126 540	77 856	48 684
• deksametasoni	777	538	239
Annostelukustannukset	9 685	0	9 685
Haittavaikutukset	1 134	939	195
Myöhemmät hoitolinjat	48 300	65 365	-17 065
Terminaalihoido	6 803	7 110	-306
Muut kustannukset yhteensä	16 969	11 820	5 149
• aika ennen taudin etenemistä	8 718	6 241	2 477
• taudin etenemisen jälkeen	8 252	5 580	2 672
Kustannukset yhteensä	333 762	163 627	170 135
Vaikuttavuus			
Elinvuodet			
• aika ennen taudin etenemistä	1,6	1,0	0,7
• taudin etenemisen jälkeen	2,3	1,5	0,7
• Elinvuodet yhteensä	3,9	2,5	1,4
QALYt			
• aika ennen taudin etenemistä	1,2	0,7	0,5
• taudin etenemisen jälkeen	1,5	1,0	0,5
• QALYt yhteensä	2,7	1,7	1,0
Inkrementaalinen kustannus- vaikuttavuussuhde, ICER (€/QALY)			173 227

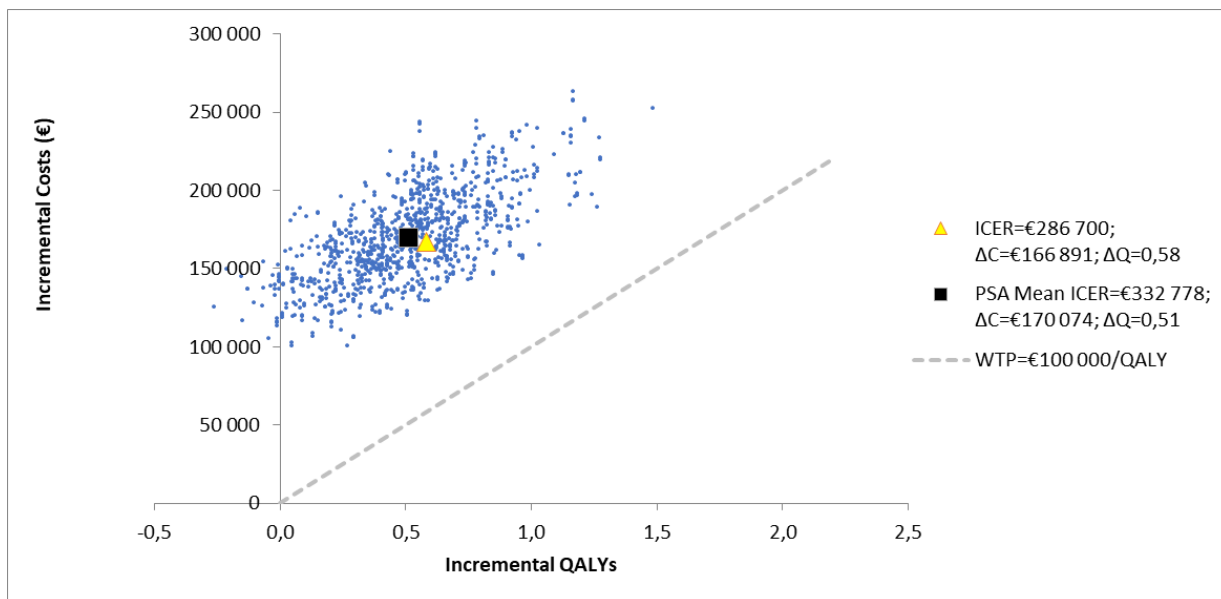
Lähde: myyntiluvan haltijan toimittama kustannusvaikuttavuusraportti.

4.2.3. Herkkyysanalyysit

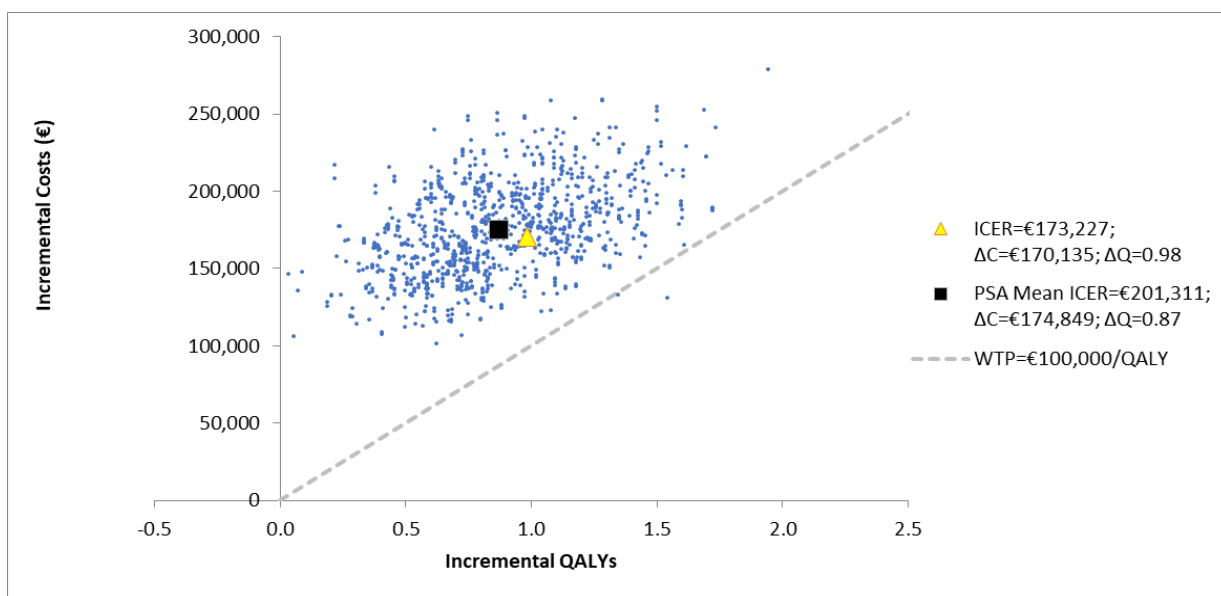
Myyntiluvan haltija tarkasteli kustannusvaikuttavuusanalyysin parametrivalintoihin ja malliin liittyvää epävarmuutta skenaario- ja herkkyysanalyysillä.

Myyntiluvan haltijan raportointien herkkyysanalyysien perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos on herkkä muutoksille erityisesti hoidon keston ja OS-tulosten ekstrapoloinnissa käytetyissä jakaumissa. Muutokset näihin liittyvissä valinnoissa aiheuttivat yli 20 % eron perusanalyysin tuloksiin (**liite 8**). Sen sijaan muutokset esimerkiksi utiliteettiarvoissa, lääkehävikin huomioimisessa sekä keskimääräisellä hoidon aloittamisiällä ei ollut niin suurta vaikutusta lopputulokseen (< 20 % muutos).

Perusanalyysi A:n probabilistisen herkkyysanalyysin tulokset kustannusvaikuttavuustasossa on esitetty **kuviossa 9**. Parametreihin liittyvää epävarmuutta on nähtävissä sekä kustannuksissa että QALY-arvoissa. Perusanalyysi B:ssä parametreihin liittyvä epävarmuus on samansuuntaista, ja sen tulokset on esitetty **kuviossa 10**.

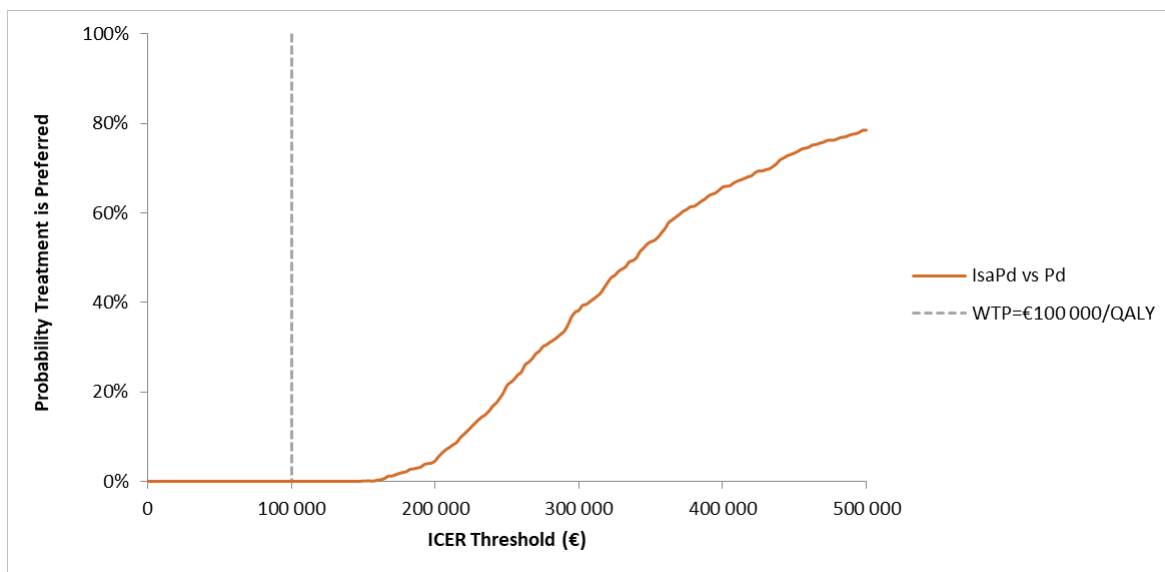


Kuvio 9. 3L+ hoitolinjan (perusanalyysi A) probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset kustannusvaikuttavuustasossa. **WTP** = maksuhalukkuuden taso (willingness to pay).
Lähde: myyntiluvan haltijan toimittama kustannusvaikuttavuusraportti.

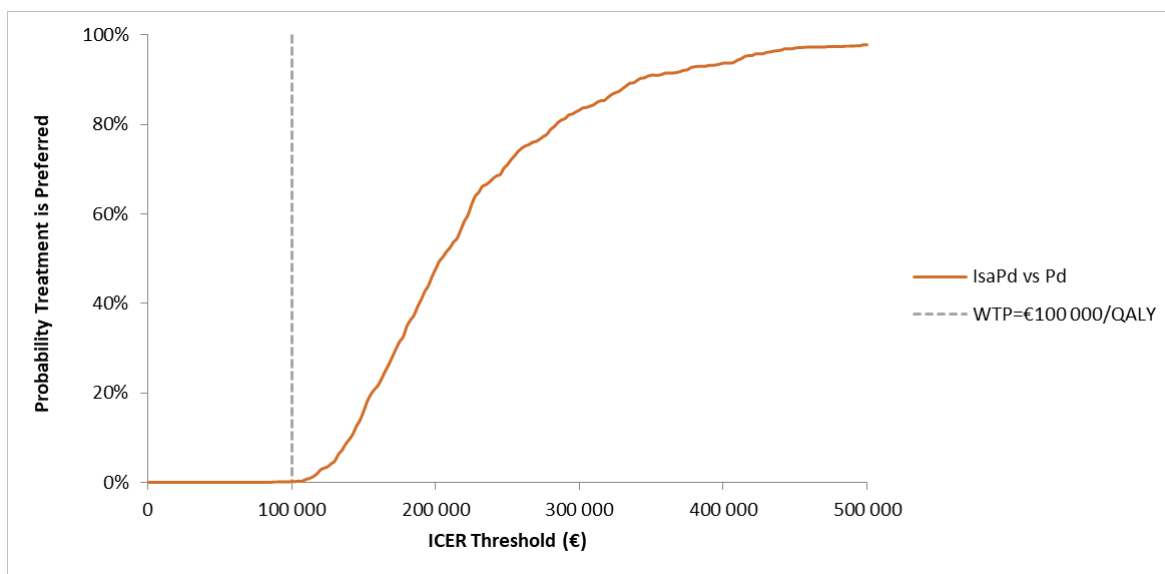


Kuvio 10. 4L+ hoitolinjan (perusanalyysi B) probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset kustannusvaikuttavuustasossa. **WTP** = maksuhalukkuuden taso (willingness to pay).
Lähde: myyntiluvan haltijan toimittama kustannusvaikuttavuusraportti.

Myyntiluvan haltijan esitys probabilistisen herkkyyssanalyysin tuloksista kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyrällä on esitetty **kuviossa 11** (3L+) ja **kuviossa 12** (4L+).

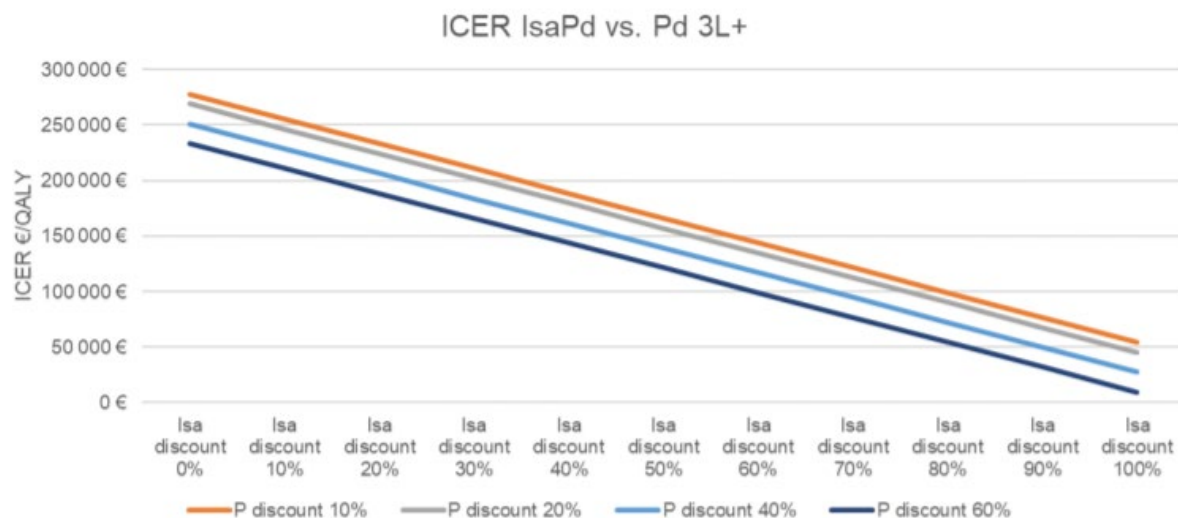


Kuvio 11. Kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyrä 3L+ hoitolinjassa. **Lähde:** myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalli.

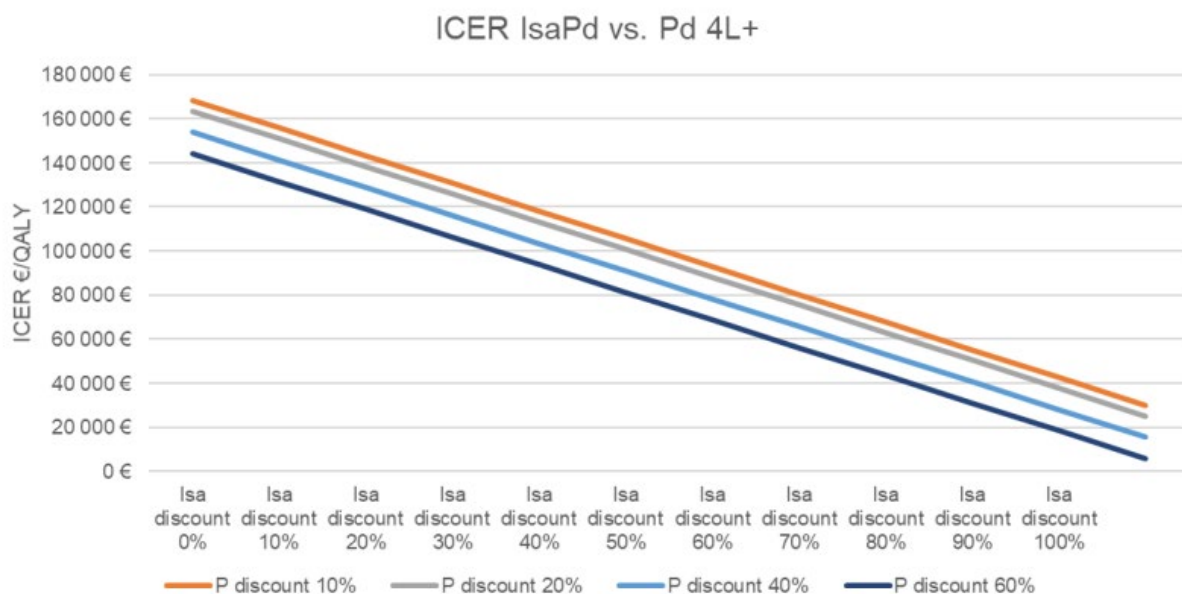


Kuvio 12. Kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyrä 4L+ hoitolinjassa. **Lähde:** myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalli.

Myyntiluvan haltijan analyyseissä on käytetty verottomia tukkumyyntihintoja sairaalassa annosteltavien lääkkeiden lääkekustannuksissa ja verotonta vähittäismyyntihintaa avohoidon lääkkeille. Mahdollisten lääkkeiden alennusten vaikutuksia 3L+ analyysin tuloksiin (perusanalyysi A) on kuvattu **kuviossa 13**. Alennusten vaikutukset 4L+ analyysin (perusanalyysi B) tuloksiin ovat samansuuntaisia, mutta ICER-estimaatti on alemmalla tasolla (**kuvio 14**).



Kuvio 13. Isatuksimabin ja pomalidomidin alennusten vaikutus kustannusvaikuttavuusanalyysin lopputulokseen 3L+ hoitolinjassa (perusanalyysi A). **Lähde:** vastaukset Fimean lisäkysymyksiin 8_2020.



Kuvio 14. Isatuksimabin ja pomalidomidin alennusten vaikutus kustannusvaikuttavuusanalyysin lopputulokseen 4L+ hoitolinjassa (perusanalyysi B). **Lähde:** vastaukset Fimean lisäkysymyksiin 8_2020.

EPd-hoidon kustannusvaikuttavuus

Myyntiluvan haltija tutki skenaarioanalyysissään IsaPd-hoidon kustannusvaikuttavuutta, kun vertailuhoitona on EPd-hoito. Tämän sekä perusskenaarion tulokset 3L+ ja 4L+ hoitolinjoissa on esitetty **taulukossa 14**.

Taulukko 14. Myyntiluvan haltijan raportoimat kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset. Tulokset on diskontattu 3 % diskonttokorolla.

	Kustannukset	Elinvuodet	QALYt	Lisä-kustannukset	Lisä-elinvuodet	Lisä-QALYt
3L+ hoitolinja						
IsaPd	344 080	2,86	2,00			
Pd	177 189	2,05	1,42	166 891	0,81	0,58
EPd	357 352			-13 272		
4L+ hoitolinja						
IsaPd	333 762	3,90	2,70			
Pd	163 627	2,50	1,72	170 135	1,40	0,98
EPd	347 664			-13 902		

Lähde: myyntiluvan haltijan toimittama kustannusvaikuttavuusraportti.

4.3. Fimean kommentit

Fimean arviointiryhmä on kiinnittänyt huomiota seuraaviin asioihin myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä:

1. Myyntiluvan haltija on esittänyt ICER-arvion potilasryhmälle, joka on saanut vähintään kahta aiempaa hoitoa (3L+, perusanalyysi A) ja vähintään kolmea aiempaa hoitoa (4L+, perusanalyysi B). Näistä kahdesta analyysistä perusanalyysi A (3L+) vastaa isatuksimabin myyntiluvan mukaista käyttöaihetta ja perusanalyysi B (4L+) on alaryhmäanalyysi. Myyntiluvan haltijan mukaan on perusteltua esittää perusanalyysit sekä 3L+ että 4L+ populaatioista, sillä myöhemmissä linjoissa on tyypillisesti suurempi hoidollinen tarve ja hoitovaihtoehtojen puute, jolloin uusien hoitomahdollisuuksien tarve korostuu.
2. Fimean arviointiryhmän näkemyksen mukaan päätöksenteko IsaPd-hoidon käytöstä tulisi perustua 3L+ analyysin tuloksiin. Näkemys perustuu siihen, että on epävarmaa, ovatko 4L+ alaryhmää koskevat OS-tulokset kliinisesti uskottavia ja miten hyvin ne soveltuvat suomalaisiin potilaisiin, jotka ovat saaneet vähintään kolmea aiempaa hoitoa. Mallinnuksen perusteella 4L+ analyysin potilasjoukko elää keskimäärin pidempään kuin 3L+ analyysin potilasjoukko. Toisin sanoen, mallinnuksen perusteella useamman hoitolinjan (4L+) läpikäyneen potilasjoukon elinajanodote olisi parempi kuin keskimäärin vähemmän hoitoja (3L+) saaneiden potilaiden. Perusanalyysissä B mallinnus perustuu ICARIA-MM-tutkimuksen OS-tuloksiin alaryhmäanalyysistä (4L+). Vastaavasti perusanalyysissä A mallinnus perustuu ITT-analyysin tuloksiin. Parempaa tulosta 4L+ potilasjoukossa selittää se, että OS-todennäköisyyksien ekstrapolaatioissa oli suurempi ero IsaPd- ja Pd-ryhmien välillä 4L+ potilasjoukossa verrattuna 3L+ potilasjoukkoon (**kuviot 7 ja liitekuviot 6C**). Lisäksi ekstrapoloinnissa käytettiin eri jakaumia: 4L+ potilasjoukolle käytettiin lognormaalia jakaumaa ja 3L+ potilasjoukolle eksponenttijakaumaa.
3. Myyntiluvan haltijan KV-analyysin perusteella IsaPd-hoidolla saavutetaan merkittävä elinaikahyöty Pd-hoitoon verrattuna. Arvioon elinaikahyödyn suuruudesta liittyy paljon epävarmuutta, jota myyntiluvan haltija voi tulevaisuudessa vähentää huomioimalla ICARIA-MM-tutkimuksen päivitetty tulokset analyysissä. Tällä hetkellä kustannusvaikuttavuusanalyysin elossaolokäyrien ekstrapolaatiot perustuvat hyvin lyhyen seuranta-ajan tuloksiin ICARIA-MM-tutkimuksesta (mediaani seuranta-aika 11,6 kuukautta), eikä tutkimuksen seuranta-aika ulotu OS-mediaanin saavuttamiseen saakka.
4. Mallinnuksen perusteella osa potilaista käyttää IsaPd-hoitoa hyvin pitkään, jopa yli viisi vuotta. Tämä ekstrapolaation tulos ei välttämättä vastaa hoidon toteutusta käytännössä, minkä takia myyntiluvan haltijan arvio IsaPd-hoidon keskimääräisestä kustannuksesta voi olla ylimitoitettu. Ekstrapolaatio perustuu ICARIA-MM-tutkimuksen havaintoihin, jossa hoidon keston mediaani oli 41 viikkoa IsaPd-ryhmässä.
5. Myyntiluvan haltijan raportoiman skenaarioanalyysin perusteella EPd-hoitoa saaneet potilaat eläisivät [redacted] kuin IsaPd-hoitoa saaneet potilaat. Vastaavasti EPd-hoidon kustannukset olisivat keskimäärin hieman suuremmat kuin IsaPd-hoidon. Mallinnettu arvio hoitojen

odotetuista kustannuksista ja vaikutuksista perustuu epäsuoran vertailun tuloksiin, joita on kuvattu **luvussa 3.4**. Epäsuoraan vertailuun perustuvat arviot IsaPd- ja EPd-hoidon suhteellisista vaikutuksista ovat kuitenkin epätarkkoja, eikä analyysi osoita eroja hoitojen tehossa. Tästä syystä myös taloudellisen arvion skenaarioanalyysiin liittyy huomattavaa menetelmällistä epävarmuutta.

6. Myyntiluvan haltijan analyysi osoittaa, että isatuksimabin lisääminen Pd-hoittoon ei ole perusteltua ilman merkittävää alennusta isatuksimabin hinnasta. Riittävän alennuksen arvioimisessa 3L+ populaation osalta voidaan käyttää **kuviota 13**. Pomalidomidi-valmiste kuuluu ehdollisen korvattavuuden piiriin, ja sillä on voimassa oleva taloudellinen sopimus (20). Sopimuksen yksityiskohdat eivät ole julkisia, minkä takia mahdollisen alennuksen suuruus ei ole Fimean arviointitiimin tiedossa.

Fimean arviointiryhmän näkemyksen mukaan kustannusvaikuttavuusanalyysin keskeiset epävarmuuden lähteet liittyvät elinaikahyödyn ja hoidon keston mallinnukseen. Edellä mainituista puutteista huolimatta, Fimea ei nähnyt tarvetta tehdä omia analyyseja, vaan arviointiryhmän näkemyksen mukaan päätöksenteko voidaan perustaa yrityksen esittämään analyysiin 3L+ hoitolinjassa (perusanalyysi A).

5. Budjettivaikutus

Arvio IsaPd-hoidon budjettivaikutuksista perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan budjettivaikutusanalyysiin.

Analyyysin tavoitteena oli arvioida IsaPd-hoidon budjettivaikutusta isatuksimabin myyntiluvan mukaisessa käyttöaiheessa. Myyntiluvan haltijan analyysiin on otettu mukaan kolmannen hoitolinjan (3L) sekä neljännen ja myöhempien (4L+) hoitolinjojen potilaat. Budjettivaikutusmallissa käytettiin ICARIA-MM-tutkimuksesta ja muista lähteistä poimittuja tietoja.

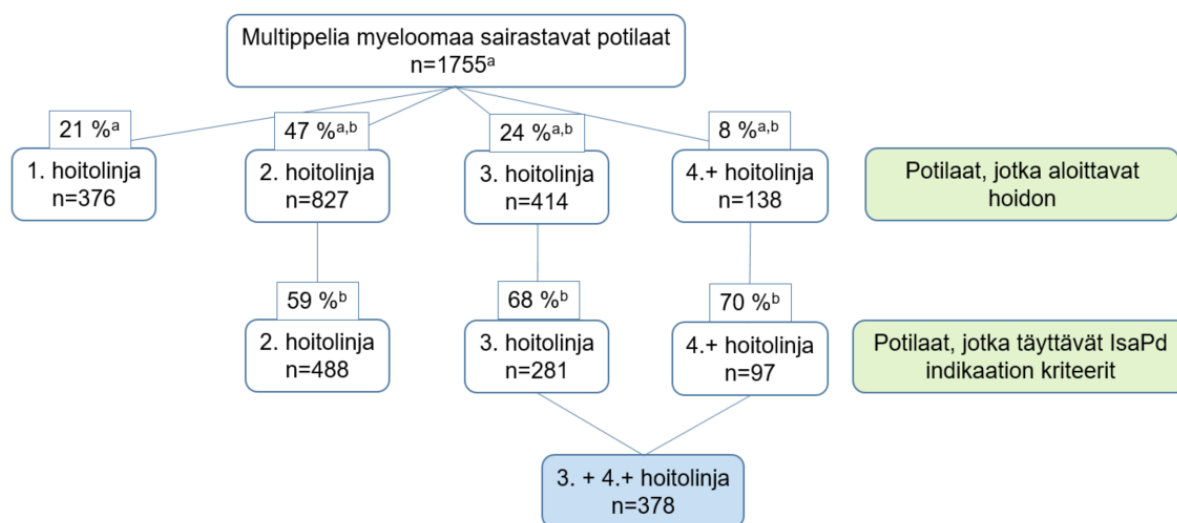
Budjettivaikutus on arvioitu kahden eri skenaarion erotuksena:

- IsaPd-hoito ei ole käytössä, ja myeloomapotilaiden 3L ja 4L+ linjan hoidossa käytetään Pd, EPd, DRd, DVd, KRd ja NRd-yhdistelmähoitoja¹¹ tai daratumumabia monoterapiana.
- IsaPd-hoito on käytössä. Edellä mainittujen hoitovaihtoehtojen lisäksi myös IsaPd-hoito on käytössä Suomessa.

Budjettivaikutusmallin aikahorisontti on kolme vuotta. Kustannusten arviointi on tehty terveydenhuollon maksajan näkökulmasta. Kustannuksia ei ole diskontattu.

5.1. Myyntiluvan haltijan arvio potilasmäärästä

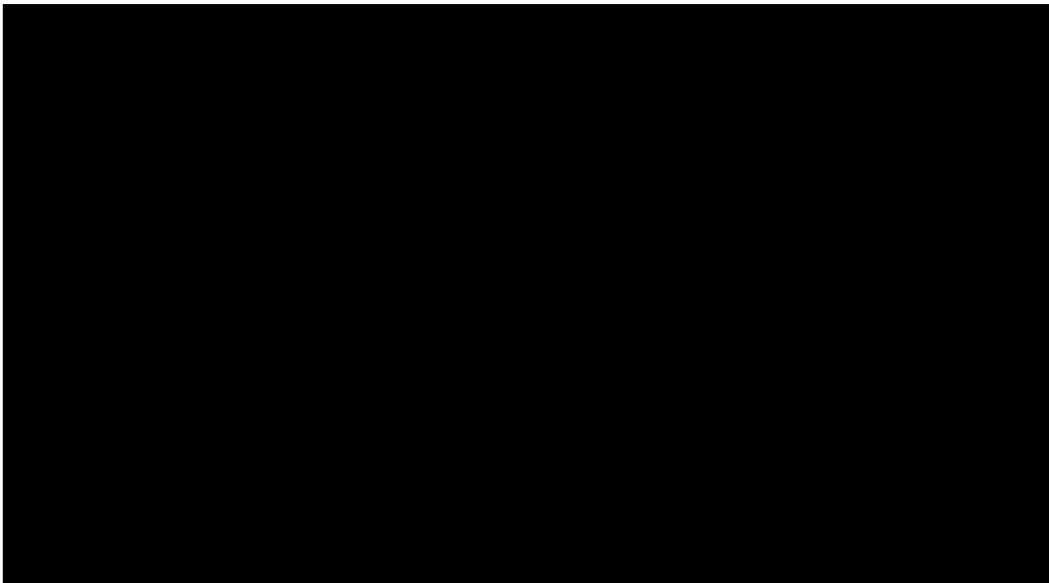
Budjettivaikutusanalyyseissä on oletettu, että 378 multipplel myeloomaa sairastavaa potilasta soveltuisi saamaan IsaPd-hoitoa kolmannessa tai neljännessä hoitolinjassa Suomessa vuosittain. Potilasmääräarvio perustuu multipplel myelooman esiintyvyyteen Suomessa (Nordcan 2016 (21)) sekä kliinisen asiantuntijan arvioon (**kuvio 15**).



Kuvio 15. Myyntiluvan haltijan lähestymistapa hoidon kohderyhmän koon ja IsaPd-hoitoa vuosittain saavien potilaiden lukumäärän arviointiin. ^a Nordcan 2016 (21); ^b Myyntiluvan haltijan kliininen asiantuntija (2020). **Muokattu lähteestä:** myyntiluvan haltijan toimittama materiaali.

Myyntiluvan haltijan arvio IsaPd:n markkinaosuudesta ja hoitovaihtoehtojen käytön jakautumisesta 3L ja 4L+ hoitolinjoissa on esitetty **taulukossa 15**.

¹¹ **Pd** = pomalidomidi+deksametasoni; **EPd** = elotutsumabi+pomalidomidi+deksametasoni; **DRd** = daratumumabi+lenalidomidi+deksametasoni; **DVd** = daratumumabi+bortetsomibi+deksametasoni; **KRd** = karfiltsomibi+lenalidomidi+deksametasoni; **NRd** = iksatsomibi+lenalidomidi+deksametasoni.



5.2. Hoidon kesto

Myyntiluvan haltijan arvio hoidon kestosta eri hoitolinjoissa on esitetty **taulukossa 16**. Estimaatit on johdettu USA:n lääkäreiden raportoimista estimaateista (22) sekä myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan arvion perusteella. IsaPd-hoidon kesto on johdettu ICARIA-MM-tutkimuksesta (6).

Taulukko 16. Hoidon kesto keskimäärin kuukausina.

Hoito	3L hoitolinja, kk	4L+ hoitolinja, kk
IsaPd	■	■
Pd	■	■
Daratumumabi	■	■
EPd	■	■
DRd	■	■
DVd	■	■
KRd	■	■
NRd	■	■

Lähde: myyntiluvan haltijan budjettivaikutusraportti.

5.3. Kustannukset

Budjettivaikutusanalyysissä huomioitiin lääke-, annostelu-, seuranta- ja monitorointi sekä haittojen hoidon kustannukset. Budjettivaikutusanalyysissä käytettiin listahintoja, eikä valmisteiden alennuksia ole huomioitu. Analyysissä käytetyt lääkekustannukset on esitetty **liitetaulukossa 7B (liite 7)**.

5.4. Myyntiluvan haltijan arvio budjettivaikutuksesta

Budjettivaikutusanalyysin perusteella IsaPd-hoidon käytöstä aiheutuu 2,7 miljoonan euron lisäkustannus ensimmäisenä vuonna, 6,2 miljoonan euron lisäkustannus toisena vuonna ja 9,9 miljoonan euron lisäkustannus kolmantena vuonna. Budjettivaikutusanalyysissä käytettiin listahintoja, eikä valmisteiden alennuksia ole huomioitu. Siten analyysi ei anna kuvaa todellisesta budjettivaikutuksesta Suomessa.

Myyntiluvan haltijan mukaan potilasmääräarvioita vastaava budjettivaikutus per potilas olisi 72 966-116 340 € vuodessa (2,7M€/38 potilasta - 9,9M€/85 potilasta).

Arvioon liittyy useita epävarmuuksia. Deterministisen herkkyyshanalyysin perusteella keskeisiä budjettivaikutuksen lopputulokseen vaikuttavia parametrejä ovat isatuksimabin markkinaosuus, analyysissä käytetty suunnitellun ja toteutuneen lääkeannoksen suhde (RDI), yhden isatuksimabi-pakkauksen hinta, hoidon kesto sekä potilaiden määrä, jotka aloittavat IsaPd-hoidon.

5.5. Fimean arvio myyntiluvan haltijan budjettivaikutusanalyysistä

Budjettivaikutusanalyysin tuloksiin vaikuttaa keskeisimmin arvio IsaPd-hoitoa saavien potilaiden lukumäärästä. Myyntiluvan haltijan arvion mukaan IsaPd-hoitoa saavia potilaita voisi olla ensimmäisen vuoden aikana noin 40. Seuraavien kahden vuoden kuluessa hoitoa saavien potilaiden määrä noin kaksinkertaistuisi. Myyntiluvan haltija on olettanut, että IsaPd-hoidon käytön yleistyessä pelkän Pd-hoidon ja esimerkiksi daratumumabi-monoterapian käyttö vähenisi. Lisäksi myyntiluvan haltija on olettanut, ettei EPd-hoitoa ei käytettäisi lainkaan potilaiden 3L ja 4L+ hoitolinjojen hoitovaihtoehtona.

Hoidon kohderyhmän koon arvioinnissa joudutaan tekemään lukuisia oletuksia. Tästä syystä potilasmäärä arvioon liittyy huomattavaa epävarmuutta. Fimean arviointitiimin näkemyksen mukaan myyntiluvan haltijan arvio IsaPd-hoitoa saavien potilaiden määrästä voi olla hiukan ylimitoitettu erityisesti, jos EPd-hoidon käyttö yleistyi samaan aikaan kun IsaPd-hoitoa otettaisiin käyttöön sairaaloissa.

Arvio budjettivaikutuksista on tehty valmisteiden listahintojen mukaan, eivätkä eri valmisteiden mahdolliset sairaala-alennukset ole Fimean tiedossa. Tästä syystä analyysi ei anna kuvaa todellisesta budjettivaikutuksesta,

ja sen hyödyllisyys päätöksenteon näkökulmasta on rajallinen. Budjettivaikutusanalyysin perusteella voidaan todeta, että IsAPd-hoidon mukaan ottaminen yhdeksi relapsoituneen ja refraktorisen multippelin myelooman hoitovaihtoehdoksi voi lisätä multippelin myelooman hoidon kokonaiskustannuksia usealla miljoonalla eurolla vuosittain, vaikka sairaalat hankkisivat isatuksimabia huomattavasti alennetulla hinnalla. Vaikutus kustannusten kasvuun on tyypillinen yhdistelmähoidoille, joissa uusi valmiste lisätään osaksi käytössä olevaa runkohoitoa.

Uusien hoitovaihtoehtojen markkinoille tulo voi myös lisätä hintakilpailua multippelin myelooman hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden välillä. Tämä luo sairaaloille mahdollisuuksia entistä strategisempaan hankintaan ja kilpailutukseen, joilla voi olla merkittävä vaikutus sairauden hoidon budjettivaikutukseen.

6. Lisänäytön kerääminen

Uudelleenarviointia varten tarvitaan päivitetty tulokset ICARIA-MM-tutkimuksesta erityisesti OS-tulosten osalta. Tässä arvioinnissa ICARIA-MM-tutkimuksesta oli käytössä tulokset noin vuoden seurannasta (data-cut-off 11.10.2018). Uudelleen arviointia varten olisi perusteltua odottaa vähintään kolmen vuoden seurannan tuloksia.

Uudelleen arviointia varten tarvittaisiin tieto myös IsaPd-hoidon mahdollisesta käytöstä:

- Hoidettujen potilaiden lukumäärä Suomessa esimerkiksi vuosina 2020-2023.
- Potilaiden demografiset tiedot, diagnoosi, aiemmat hoidot, potilaiden toimintakyky ja muita prognostisia tietoja.
- Hoidon kesto ja seuraavat hoidot.
- Hoidon tulos (mitattuna esimerkiksi kuolleisuutena ja aikana seuraavaan hoitoon)

Tarpeellista olisi koota vastaavat tiedot kaikista IsaPd-hoidon käyttöaihetta vastaavista potilaista (multippelia myeloomaa sairastavat aikuiset, jotka ovat saaneet ainakin kaksi aiempaa hoitoa sisältäen lenalidomidia sekä proteasomin estäjää).

7. Johtopäätökset

Sairauden vakavuus

Multippeli myelooma on nykyhoidoin parantumaton sairaus, jossa mahdollista remissiovaihetta seuraa taudin uusiutuminen. Tauti on tyypillisesti aggressiivisempi jokaisen relapsin jälkeen, mikä johtaa usein lyhyempään hoitovasteeseen sekä hoidolle refraktaariin tautiin (12). IsaPd on tarkoitettu relapsoitunutta ja refraktorista multippelia myeloomaa sairastavien potilaiden hoitoon, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa. Potilaiden elinajan mediaani on ollut noin 20–25 kuukautta kliinisissä lääketutkimuksissa, joihin on otettu mukaan IsaPd-hoidon käyttöaiheen kaltaisia potilaita (23, 24).

Hoidon kohderyhmän koko

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan IsaPd-hoitoa saavia potilaita voisi olla ensimmäisen vuoden aikana noin neljäkymmentä. Seuraavien kahden vuoden kuluessa hoitoa saavien potilaiden määrä noin kaksinkertaistuisi. Arvioon liittyy huomattavaa epävarmuutta, ja Fimean arviointiryhmän näkemyksen mukaan se voi olla hiukan ylimitoitettu.

Kliininen vaikuttavuus

IsaPd-hoidon hyöty multippelia myeloomaa sairastavat potilaiden hoidossa on osoitettu yhdessä satunnaistetussa tutkimuksessa (ICARIA-MM) potilailla, jotka ovat saaneet ainakin kahta aiempaa hoitoa sisältäen lenalidomidia sekä proteasomin estäjää. Tutkimustuloksia on raportoitu ajankohdasta, jolloin tutkimuksen mediaani seuranta-aika oli 11,6 kuukautta. Tutkimuksessa mediaani elin aika ennen taudin etenemistä (PFS) oli 5 kuukautta pidempi IsaPd-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna Pd-hoitoa saaneisiin potilaisiin (HR 0,6; 95 % LV 0,44–0,81). Lisäksi havaittiin suotuisa vaikutus hoitovasteeseen. Elin aikaa (OS) koskevien tulosten osalta tutkimuksen seuranta on kesken. Pidemmän seurannan tulokset ovat tärkeitä erityisesti elin aikahyötyjen arvioinnin näkökulmasta.

Käytettävissä olevan tutkimusnäytön perusteella ei tiedetä, onko IsaPd-yhdistelmän hoidollinen vaikutus parempi, yhtä hyvä tai huonompi kuin EPd-hoidon. Epäsuoraan vertailuun perustuvat arviot IsaPd- ja EPd-hoidon suhteellisista vaikutuksista ovat epätarkkoja, eikä analyysi osoita eroja hoitojen tehossa.

Turvallisuus

IsaPd-hoidon turvallisuusprofiili on arvioitu hyväksyttäväksi osana myyntilupa-arviointia. Isatuksimabin lisääminen Pd-hoitoon lisää vaikeiden ja henkeä uhkaavien (aste ≥ 3) sekä vakavien haittatapahtumien ilmaantumista.

Kustannusten kohtuullisuus

Isatuksimabin lisääminen Pd-hoitoon lisää hoidon kustannuksia huomattavasti. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella IsaPd-hoidon lisäkustannukset Pd-hoitoon verrattuna ovat keskimäärin 170 000 € potilasta kohden. Lisäkustannukset muodostuvat lähes kokonaan isatuksimabin hinnasta ja pidempikestoisesta pomalidomidi-hoidosta. IsaPd- ja EPd-hoidon kustannukset ovat analyysin perusteella samaa suuruusluokkaa. Lääkekustannusten arvioinnissa ei ole huomioitu mahdollisia sairaala-alennuksia.

Myyntiluvan haltijan arvio IsaPd-hoidon ICER:sta Pd-hoitoon verrattuna on noin 287 000 €/QALY. Arvio koskee potilaita, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa (3L+). Lisäksi myyntiluvan haltija on esittänyt ICER-arvion potilasryhmälle, joka on saanut vähintään kolmea aiempaa hoitoa (4L+). Kyse on alaryhmäanalyysistä, jonka tuloksia Fimean arviointiryhmä ei pidä kliinisesti uskottavina, sillä siinä on oletettu, että useamman hoitolinjan (4L+) läpikäyneen potilasjoukon elinajanodote olisi keskimäärin parempi kuin vähemmän aiempia hoitoja (3L+) saaneiden potilaiden.

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella IsaPd-hoidon käyttö ei ole perusteltua ilman merkittävän suurta alennusta isatuksimabin hinnasta. Jos kustannusvaikuttavuuden kynnysarvona käytetään 100 000 €/QALY, 60–80 % alennus isatuksimabin hinnasta olisi perusteltu. Vastaavasti, jos kustannusvaikuttavuuden kynnysarvona käytetään 50 000 €/QALY, jopa 80–100 % alennus isatuksimabin hinnasta olisi perusteltu. Alennuksen suuruus on arvioitu 3L+ analyysin perusteella. Tarvittavan alennuksen suuruus riippuu pomalidomidin mahdollisesta alennuksesta, joka on määriteltävä ehdollisen korvattavuuden taloudellisessa sopimuksessa. Suomessa ei ole julkisesti ilmoitettu kustannusvaikuttavuuden kynnysarvoa, jota esimerkiksi sairaalahankinnoissa olisi hyvä hyödyntää riittävän alennuksen arvioinnissa.

Käytön rajaaminen kliinisissä tai muin kriteerein

Fimean arviointiryhmän näkemyksen mukaan ICARIA-MM-tutkimuksen alaryhmäanalyysien perusteella ei ole tarkoituksenmukaista rajata IsaPd-hoidon käyttöä sen myyntiluvan mukaista käyttöaihetta rajatumpaan

potilasjoukkoon. Myöskään myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset eivät uskottavasti osoita sitä, että IsaPd-hoidon käyttöä olisi tarkoituksenmukaista rajata vain myöhemmissä (4L+) hoitolinjoissa käytettäväksi.

Sen sijaan ICARIA-MM-tutkimuksen kelpoisuuskriteerejä voidaan tarvittaessa miettiä perusteeksi hoidon kohderyhmän rajaamiselle. Tutkimusnäyttöä IsaPd-hoidon vaikutuksista ei ole potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet toista anti-CD38-vasta-ainetta, daratumumabia.

Lähteet

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-48.
2. Suomen Syöpärekisteri. Syöpätalastot 2018. Saatavilla (haettu 25.8.2020): www.syoparekisteri.fi
3. Laubach J, Garderet L, Mahindra A, Gahrton G, Caers J, Sezer O, et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia.* 2016;30(5):1005-17.
4. Valmisteyhteenveto, isatuksimabi (Sarclisa). Saatavilla (haettu 24.6.2020): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_fi.pdf
5. Moreno L, Perez C, Zabaleta A, Manrique I, Alignani D, Ajona D, et al. The Mechanism of Action of the Anti-CD38 Monoclonal Antibody Isatuximab in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res.* 2019;25(10):3176-87.
6. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10214):2096-107.
7. Valmisteyhteenveto, pomalidomidi (Imnovid). Saatavilla (haettu 24.6.2020): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_fi.pdf
8. Valmisteyhteenveto, daratumumabi (Darzalex). Saatavilla (haettu 24.6.2020): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_fi.pdf
9. Valmisteyhteenveto, elotutsumabi (Empliciti). Saatavilla (haettu 24.6.2020): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/empliciti-epar-product-information_fi.pdf
10. Valmisteyhteenveto, panobinostaatti (Farydak). Saatavilla (haettu 13.8.2020): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/farydak-epar-product-information_fi.pdf
11. Suomen myeloomaryhmä. Myelooman hoitosuositus 2019. Saatavilla (haettu 24.6.2020): https://www.hematology.fi/sites/default/files/uploads/myeloomaryhman_hoitosuositus_2019_1.pdf
12. EPAR-arviointiraportti, isatuksimabi (Sarclisa). Saatavilla (haettu 26.6.2020): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sarclisa-epar-public-assessment-report_en.pdf
13. [REDACTED]
14. [REDACTED]
15. [REDACTED]
16. [REDACTED]
17. [REDACTED]

18. [REDACTED]
19. Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. Helsinki: Terveysten- ja hyvinvoinnin laitos; 2014.
20. Lääkkeiden hintalautakunta. Ehdollinen korvattavuus 1.8.2020. Saatavilla (haettu 25.8.2020): https://www.hila.fi/content/uploads/2020/01/Ehdollinen-korvattavuus_010820.pdf
21. Nordcan. Cancer stat fact sheets. Finland - Multiple myeloma. 2019. Saatavilla (haettu 20.8.2020): <https://www-dep.iarc.fr/nordcan/English/StatsFact.asp?cancer=400&country=246>
22. Kantar Health. Treatment Architecture: Multiple Myeloma. 2018.
23. Usmani SZ, Nahi H, Plesner T, Weiss BM, Bahlis NJ, Belch A, et al. Daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma: final results from the phase 2 GEN501 and SIRIUS trials. *Lancet Haematol.* 2020;7(6):e447-e55.
24. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(11):e506-e15.

Liitteet

Liite 1. Kooste eräiden muiden maiden organisaatioiden HTA-arvioinneista.

Maa	Arvioinnin tila (21.8.2020)	Lähde
Englanti ja Wales (NICE)	Arviointi käynnissä, arvioitu valmistumisaika 7.10.2020	NICE
Kanada (CADTH)	Arviointi käynnissä	CADTH
Ruotsi (TLV)	Arviointi käynnistymässä	TLV
Norja (Nye metoder)	Arviointi käynnissä	Nye Metoder
Tanska (Medicinrådet)	Arviointi käynnissä	Medicinrådet

Key inclusion criteria

- Age ≥18 years.
- Patients had to have a documented diagnosis of MM with evidence of measurable disease
 - Serum M protein ≥0.5 g/dL measured using serum protein immunoelectrophoresis and/or
 - Urine M protein ≥200 mg/24 hours measured using urine protein immunoelectrophoresis
- Patients had to have received at least 2 prior lines of anti-myeloma therapy, which included at least 2 consecutive cycles of lenalidomide and a proteasome inhibitor (bortezomib, carfilzomib or ixazomib) given alone or in combination.
Note: An induction treatment followed by autologous stem cell transplant (ASCT) and consolidation/maintenance was considered as one line of treatment
- Patients had to have failed treatment with lenalidomide and a proteasome inhibitor (bortezomib, carfilzomib or ixazomib) alone or in combination, defined by any of the following (failure to lenalidomide and a proteasome inhibitor may have occurred at any line of therapy):
 - Progression had occurred while on or within 60 days from end of the treatment with lenalidomide and/or a proteasome inhibitor
 - In case of previous response ≥PR to lenalidomide and/or a proteasome inhibitor, patient had progressed within 6 months after discontinuation of the treatment
 - Patients who had developed intolerable toxicity after a minimum of 2 consecutive cycles of a regimen containing lenalidomide and a proteasome inhibitor (bortezomib, carfilzomib or ixazomib) alone or in combination.
- Patients had to have progressed on or within 60 days after end of the previous therapy before study entry, i.e., refractory to the last line of treatment. This patient population included the following two categories:
 - Refractory disease: patients who were refractory to all previous lines of treatment but had achieved at least a minimal response (MR) in one previous line.
 - Relapsed and refractory disease: patients who were relapsed from at least one previous line of treatment and refractory to the last line of treatment. Patients could have been refractory to other previous line/lines of treatment.
Note: Patients had to have achieved a MR or better to at least one of the previous lines of treatment (i.e., primary refractory disease was not eligible).

Key exclusion criteria

- Primary refractory MM defined as: patients who had never achieved at least a MR with any treatment during the disease course.
- Free light chain (FLC) measurable disease only.
- Patient with prior anti-CD38 monoclonal antibody treatment with progression on or within 60 days after end of anti-CD38 monoclonal antibody treatment or failure to achieve at least MR to treatment (i.e., refractory to anti-CD38).
- Prior therapy with pomalidomide.
- Any anti-myeloma drug treatment within 14 days before randomization, including dexamethasone.
- Prior allogeneic hematopoietic stem cell (HSC) transplant with active graft versus host disease (GvHD) any grade and/or were under immunosuppressive treatment within the last 2 months
- Any major procedure within 14 days before the initiation of the study treatment: plasmapheresis, major surgery (kyphoplasty was not considered a major procedure), radiotherapy.
- Patient who had received any other investigational drugs or prohibited therapy for this study within 28 days or 5 half-lives from randomization, whichever was longer.
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status >2.
- Platelets 2 x upper limit of normal (ULN); Corrected serum calcium >14 mg/dL (>3.5 mmol/L); Aspartate aminotransferase (AST) and/or alanine aminotransferase (ALT) >3 x ULN.
- Ongoing toxicity (excluding alopecia and those listed in eligibility criteria) from any prior anti-myeloma therapy >Grade 1.
- Hypersensitivity to IMiDs (thalidomide or lenalidomide) defined as any hypersensitivity reaction leading to stop IMiDs within the 2 first cycles or reaction, which does meet intolerance definition. Hypersensitivity to dexamethasone, sucrose histidine (as base and hydrochloride salt) and polysorbate 80 or any of the components of study therapy that are not amenable to premedication with steroids, or H2 blockers that would prohibit further treatment with these agents.
- Significant cardiac dysfunction; myocardial infarction within 12 months; unstable, poorly controlled angina pectoris.

- Diagnosed or treated for another malignancy within 3 years prior to randomization with the exception of complete resection of basal cell carcinoma or squamous cell carcinoma of the skin, an in situ malignancy, or low risk prostate cancer after curative therapy.
- Concomitant plasma cell leukaemia.
- Daily requirement for corticosteroids (equivalent to ≥ 10 mg/day of prednisone) for more than 7 days (except for inhalation corticosteroids).
- Any severe acute or chronic medical condition which would have impaired the ability of the patient to participate in the study or interfered with interpretation of study results (e.g., systemic infection unless specific anti-infective therapy was employed) or patient was unable to comply with the study procedures.

Liite 3. ICARIA-MM-tutkimuksen myöhemmät lääkehoidot (6).

Potilaat, jotka saivat myöhempää lääkehoitoa, n (%)	IsaPd (n=60/154; 39 %)	Pd (n=83/153; 54 %)
Alkyloiva lääkeaine	40 (67)	33 (40)
Proteasomin estäjä	34 (57)	39 (47)
• bortetsomibi	18 (30)	21 (25)
• karfilsomibi	21 (35)	19 (23)
• iksatsomibi	0	3 (4)
Immunomodulaattori	14 (23)	19 (23)
• lenalidomidi	7 (12)	6 (7)
• pomalidomidi	5 (8)	11 (13)
• talidomidi	3 (5)	3 (4)
Daratumumabi	6 (10)	45 (54)
Muu (atetsolitsumabi)	0	2 (2)

Liite 4. ICARIA-MM-tutkimuksen alaryhmäanalyyysien tuloksia.

	IsaPd n	IsaPd PFS mediaani, kk	Pd n	Pd PFS mediaani, kk	Hasardisuhde IsaPd vs. Pd, HR (95 % LV)
Ikä					
<65 vuotta	54	11,5	70	5,0	0,66 (0,40-1,07)
65-74 vuotta	68	11,6	54	8,6	0,64 (0,39-1,06)
>75 vuotta	32	11,4	29	4,5	0,48 (0,24-0,95)
Sukupuoli					
Mies	89	11,5	70	6,4	0,67 (0,44-1,02)
Nainen	65	12,7	83	7,4	0,55 (0,35-0,88)
Aikaisempien hoitolinjojen määrä					
2 tai 3	102	12,3	101	7,8	0,59 (0,40-0,88)
>3	52	9,4	52	4,3	0,59 (0,36-0,98)
Munuaisten toiminta					
≥60 ml/min/1,73m ²	87	12,7	96	7,9	0,58 (0,38-0,88)
<60 ml/min/1,73m ²	55	9,5	49	3,7	0,50 (0,30-0,85)
Taudin vaikeusaste (ISS)					
I	64	13,3	51	9,6	0,66 (0,38-1,13)
II	53	11,5	56	5,0	0,54 (0,32-0,93)
III	34	6,5	43	3,3	0,64 (0,36-1,11)
ECOG-suorituskykyluokka					
0 tai 1	138	11,5	137	7,0	0,58 (0,42-0,81)
2	16	5,9	16	4,0	0,83 (0,33-2,09)
Multipplein myelooman tyyppi					
IgG	102	11,6	100	7,8	0,67 (0,46-0,98)
Ei-IgG	51	11,4	52	4,0	0,52 (0,30-0,89)

Lähde: Myyntiluvan haltijan toimittama materiaali (clinical study report).

Liite 5. Kirjallisuushaku käynnissä olevista tutkimuksista.

Kirjallisuushaku Fimean toimesta ClinicalTrial.gov -tietokantaan 25.8.2020.

Mukaanottokriteerit:

1. Isatuksimabi yhdessä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa.
2. Kolmannen tai myöhemmän linjan hoito.
3. Faasi 2 ja 3 tutkimukset.

Poissulkukriteerit:

1. Isatuksimabi muiden lääkeaineiden kanssa.
2. Ensimmäisen ja toisen linjan hoito.
3. Faasi 1 tutkimukset.

Tulokset:

Hakulausekkeella "isatuximab OR SAR650984 | Myeloma" löytyi 22 (25.8.2020) tutkimusta. Ainoastaan yksi tietokannasta löytynyt tutkimus täytti mukaanottokriteerit, mutta tämä oli jo aiemmin esitelty ICARIA-MM faasi III tutkimus. Haulla löytyi yksi faasi I IsaPd-yhdistelmähoidon tutkimus. Muissa löydetyissä tutkimuksissa isatuksimabin tehoa ja turvallisuutta tutkittiin yhdessä muiden lääkeaineyhdistelmien kuin pomalidomidin ja deksametasonin kanssa.

Myyntiluvan haltijan toimittama listaus meneillään olevista ja päättyneistä tutkimuksista, joissa isatuksimabia on tutkittu monoterapiana ja osana yhdistelmähoidoa relapsoituneen ja refraktorisen multipppelin myelooman hoidossa.

NCT number	ACRONYM	Trial Phase	Drug combination	Patient population
NCT01749969	-	I/II	IsaRd	RRMM, ≥2 prior line of therapy including immunomodulatory drug
NCT01084252	-	I/II	Isad	RRMM, progression after standard therapy including immunomodulatory drug or proteasome inhibitor
NCT025146688	-	I/II	Isa	RRMM, ≥3 prior lines of therapies including IMiD and proteasome inhibitor
NCT02283775	-	Ib	IsaPd	RRMM, ≥2 prior line of therapy including Len and proteasome inhibitor
NCT02332850	-	IIb	IsaK	RRMM, ≥2 prior line of therapy including immunomodulatory drug and proteasome inhibitor (for ≥2 cycles or ≥2 months)
NCT02990338	ICARIA-MM	III	IsaPd vs. Pd	RRMM, ≥2 prior line of therapy including at least 2 cycles of Len and a proteasome inhibitor
NCT03275085	IKEMA	III	IsaKd vs. Kd	RRMM, 1-3 prior line of therapy
NCT03319667	IMROZ	III	IsaVRd vs. VRd	Newly diagnosed MM patients not eligible for transplant

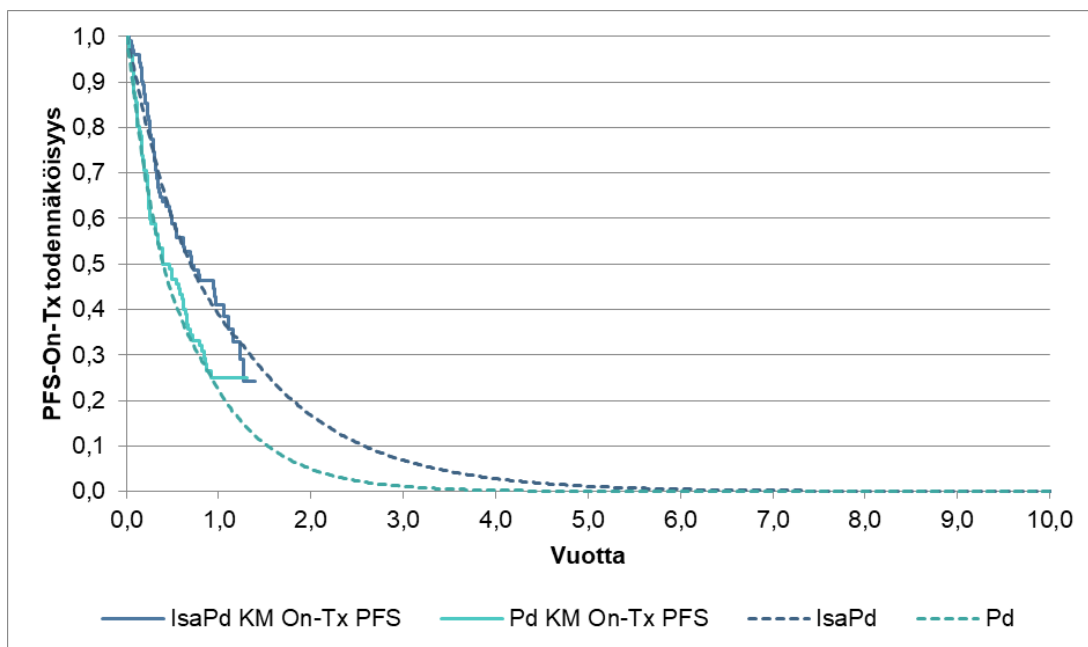
Isad = isatuximab plus low-dose dexamethasone; **Isa** = isatuximab; **IsaK** = isatuximab plus carfilzomib; **IsaKd** = isatuximab plus carfilzomib plus low-dose dexamethasone; **IsaPd** = isatuximab plus pomalidomide plus low-dose dexamethasone; **IsaRd** = isatuximab plus lenalidomide plus low-dose dexamethasone; **IsaVRd** = isatuximab plus bortezomib plus lenalidomide plus low-dose dexamethasone; **Kd** = lenalidomide plus low-dose dexamethasone; **Len** = lenalidomide; **Pd** = pomalidomide plus low-dose dexamethasone; **RRMM** = relapsed and refractory multiple myeloma; **VRd** = bortezomib plus lenalidomide plus low-dose dexamethasone.

Liite 6. 4L+ hoitolinjan (perusanalyysi B) hoitovaikutusten ekstrapolaatioita kuvaavat jakaumat.

Elinaika ennen taudin etenemistä (PFS)

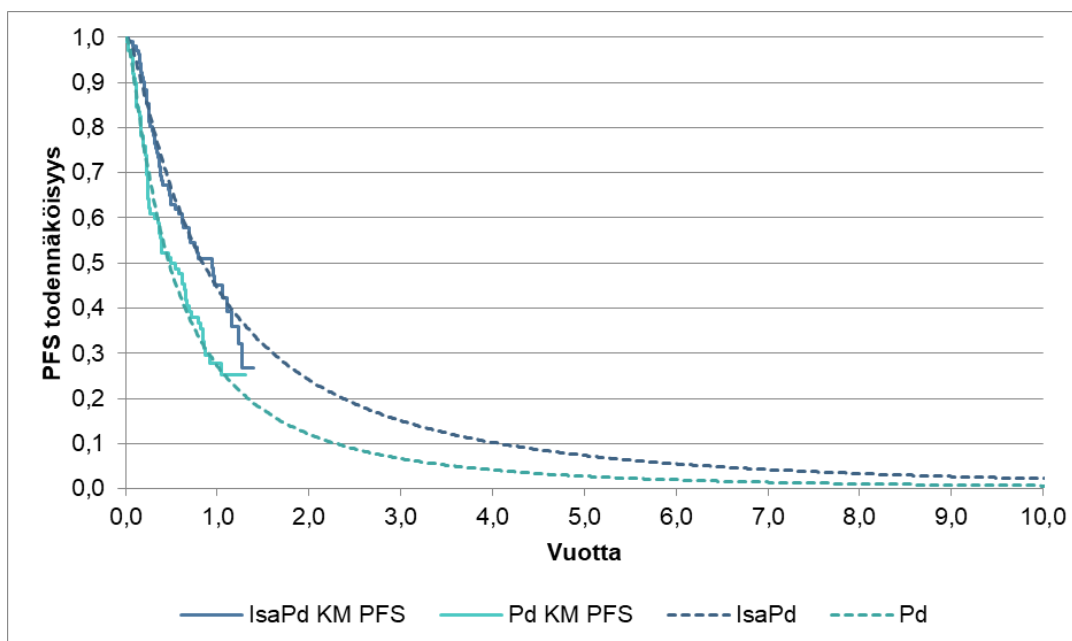
4L+ hoitolinjassa (perusanalyysi B) PFS-On-Tx ja PFS-tulosten ekstrapolointiin valittiin rajoitettu lognormaali jakauma (**liitekuvio 6A ja 6B**).

Lognormaali jakauma valittiin visuaalisen tarkastelun ja alimman BIC-arvon perusteella.



Liitekuvio 6A. PFS-On-Tx (elinaika ennen taudin etenemistä, kun potilas saa lääkitystä) sovitettuja jakaumia 4L+ hoitolinjassa. Kaplan-Meier-käyrät on saatu ICARIA-MM-tutkimuksesta (6). Isapd- ja Pd-ekstrapolaatioissa on käytetty lognormaali-jakaumaa.

Muokattu lähteestä: myyntiluvan haltijan toimittama kustannusvaikuttavuusmalli.

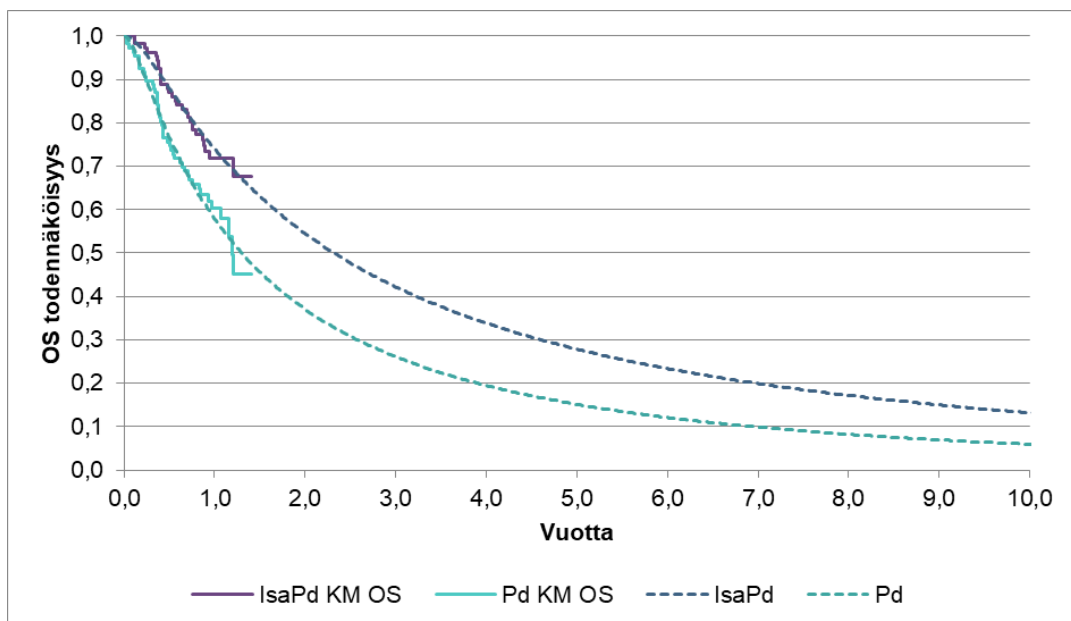


Liitekuvio 6B. PFS (elinaika ennen taudin etenemistä) sovitettuja jakaumia 4L+ hoitolinjassa. Kaplan-Meier-käyrät on saatu ICARIA-MM-tutkimuksesta (6). Isapd- ja Pd-ekstrapolaatioissa on käytetty lognormaali-jakaumaa.

Muokattu lähteestä: myyntiluvan haltijan toimittama kustannusvaikuttavuusmalli.

Kokonaiselinaika (OS)

4L+ hoitolinjassa OS-tulosten ekstrapolointiin valittiin rajoitettu lognormaali-jakauma (**liitekuvio 6C**).

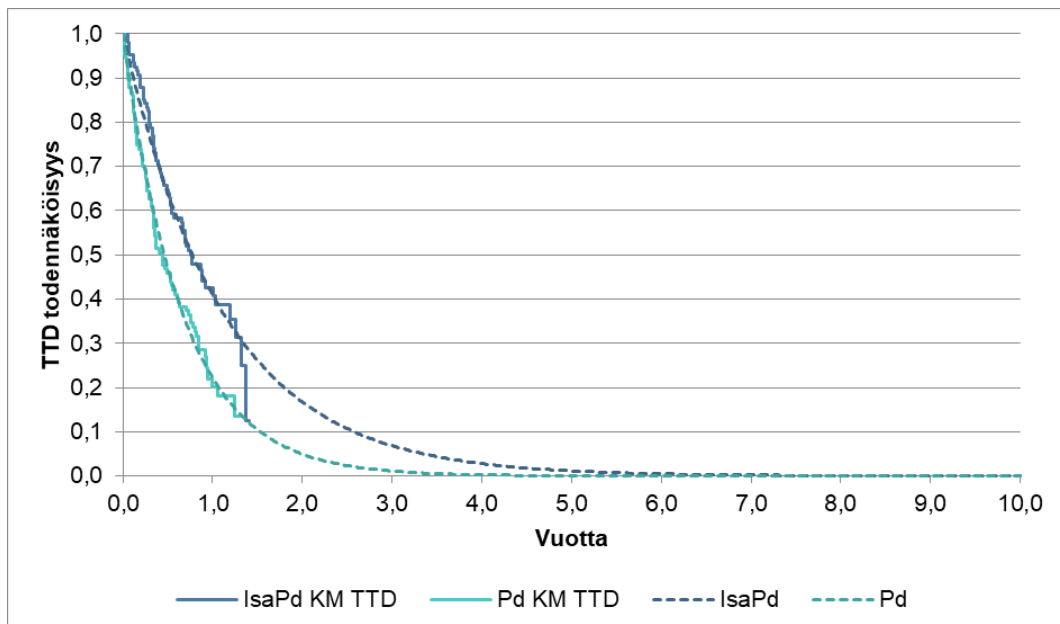


Liitekuvio 6C. Sovitetut OS-jakaumat 4L+ hoitolinjassa. Kaplan-Meier-käyrät on saatu ICARIA-MM-tutkimuksesta (6). IsaPd- ja Pd-ekstrapolaatioissa on käytetty lognormaali-jakaumaa.

Muokattu lähteestä: myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalli.

Hoidon kesto (TTD)

4L+ hoitolinjassa hoidon kesto on mallinnettu TTD-jakaumien avulla (**liitekuvio 6D**). Jakaumaksi valittiin eksponenttijakauma.



Liitekuvio 6D. hoitolinjan Sovitetut TTD-jakaumat 4L+ hoitolinjassa. Kaplan-Meier-käyrät on saatu ICARIA-MM-tutkimuksesta (6). IsaPd- ja Pd-ekstrapolaatioissa on käytetty eksponenttijakaumaa.

Muokattu lähteestä: myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalli.

Liite 7. Kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyt lääkehoitojen kustannukset.

Liitetaulukko 7A. Kustannusvaikuttavuusmallissa käytetyt lääkehoitojen annostukset. Kaikkien lääkehoitojen kohdalla yhden hoitosyklin pituus on 28 päivää.

	Hoitosykli	Annos	Annosta / hoitosykli	Suunnitellun ja toteutuneen annoksen suhde (RDI), %	Lähde
IsaPd					
Isatuksimabi	1	10 mg/kg	4	89,67	ICARIA-MM
	2+	10 mg/kg	2	89,67	
Pomalidomidi	kaikki	4 mg/vrk	21	79,80	
Deksametasoni	kaikki	40 mg/vrk	4	79,80	
Pd					
Pomalidomidi	kaikki	4 mg/vrk	21	86,63	ICARIA-MM
Deksametasoni	kaikki	40 mg/vrk	4	86,63	
EPd					
Elotutsumabi	1-2	10 mg/kg	4	89,67	Oletettu samaksi kuin IsaPd
	3+	20 mg/kg	1	89,67	
Pomalidomidi	kaikki	4 mg/vrk	21	79,80	
Deksametasoni	1-2	8 mg/vrk (i.v.) tai 28 mg/vrk (p.o.)	4	79,80	
	3+ (i.v.)	8 mg/vrk (i.v.)	1	79,80	
	3+ (p.o)	28 mg/vrk (1. kerta) 40 mg/vrk (muut kerrat)	4	79,80	

Lähde: myyntiluvan haltijan toimittama kustannusvaikuttavuusraportti.

Liitetaulukko 7B. Kustannusvaikuttavuus- ja budjettivaikutusanalyysissä käytetyt lääkkeiden hinnat. Hinnat on esitetty verottomina tukkumyyntihintoina, paitsi suun kautta (p.o.) annosteltavat lääkkeet, jotka on esitetty verottomina vähittäismyyntihintoina.

Lääkeaine	Valmiste	Pakkauskoko	Hinta per pakkaus (€)
Isatuksimabi, i.v.	Sarclisa	100 mg	558,04
Pomalidomidi, p.o. ^a	Imnovid	21 x 4 mg	8541,85
Deksametasoni, p.o. ^a	Dexamethasone Abcur	100 x 4 mg	163,98
Deksametasoni, i.v.	Oradexon	10 x 5 mg/ml	39,98
Elotutsumabi, i.v.	Empliciti	300 mg	1286,85
Bortetomibi, i.v./ s.c.	Velcade, Orifarm	3,5 mg	699,00
Daratumumabi, i.v.	Darzalex	400 mg/20 ml	1947,24
Karfiltomibi, i.v.	Kyprolis	10 mg	225,776
Iksatsumibi, p.o. ^a	Ninlaro	3 x 4 mg	5833,65
Lenalidomidi, p.o. ^a	Revlimid	21 x 25 mg	5220,61

^a Veroton vähittäismyyntihinta. **Lähde:** myyntiluvan haltijan toimittama kustannusvaikuttavuusraportti.

Liite 8. Deterministisen herkkyyshanalyysin tuloksia.

Liitetaulukko 8A. Yksisuuntaisten herkkyyshanalyysien tuloksia 3L+ hoitolinjojen analyysissä (perusanalyysi A). Tuloksista on esitetty vain sellaiset, joiden muutos on ± 20 % perusanalyysin tuloksesta.

Skenaario	Δ kustannukset (€)	Δ QALYt	ICER (€/QALY)
Perusanalyysi A (diskonttaus 3 %)	166 891	0,582	286 700
Aikahorisontti: 5 vuotta	161 423	0,388	416 290
TTD-ekstrapolointi: log-logistinen (R)	252 264	0,617	408 949
OS-ekstrapolointi: weibull (R)	166 252	0,461	360 289
OS-ekstrapolointi: lognormal (R)	167 946	0,787	213 328
OS-ekstrapolointi: gompertz (R)	165 231	0,352	468 952

Liitetaulukko 8B. Yksisuuntaisten herkkyyshanalyysien tuloksia 4L+ hoitolinjojen analyysissä (perusanalyysi B). Tuloksista on esitetty vain sellaiset, joiden muutos on ± 20 % perusanalyysin tuloksesta.

Skenaario	Δ kustannukset (€)	Δ QALYt	ICER (€/QALY)
Perusanalyysi B (diskonttaus 3 %)	170 135	0,982	173 227
Aikahorisontti: 5 vuotta	164 068	0,514	319 087
Aikahorisontti: 10 vuotta	168 597	0,773	218 086
TTD-ekstrapolointi: log-logistinen (R)	244 708	1,007	243 101
TTD-ekstrapolointi: lognormaali (R)	253 434	1,009	251 132
OS-ekstrapolointi: log-logistinen (R)	169 027	0,768	220 165
OS-ekstrapolointi: weibull (R)	168 039	0,578	290 554
OS-ekstrapolointi: lognormaali (R)	166 848	0,344	485 181



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus

Säkerhets- och utvecklingscentret
för läkemedelsområdet

Finnish Medicines Agency

ISBN 978-952-7299-10-4